



Kalça kırıklarında risedronat tedavisinin kemik yıkım ürünlerine etkisi

The effect of risedronate treatment on bone turnover markers in patients with hip fracture

Faik ALTINTAŞ,¹ Afşar Timuçin ÖZKUT,² Tahsin BEYZADEOĞLU,¹ Abdullah EREN,³ Melih GÜVEN³

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

²Kozyatağı Acıbadem Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü;

³Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Amaç: Osteoporotik kalça kırığı geçiren hastalarda risedronat tedavisinin kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri, idrarda N-telopeptid düzeylerine bakılarak araştırıldı.

Çalışma planı: Minör travma sonrası femur intertrokanterik veya boyun kırığı nedeniyle cerrahi tedavi gören 46 kadın hasta (ort. yaş 75) başvuru sırasına göre numaralandırıldı. Tek sayılı hastaların oluşturduğu tedavi grubuna (26 hasta; ort. yaş 77±5) ameliyat sonrası beşinci günden itibaren oral risedronat 5 mg/gün verilmeye başlandı. Çift sayılı hastalara (20 hasta; ort. yaş 73±6) ise kontrol grubu olarak herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmadı. Paget hastalığı ve osteoporoz nedeniyle tedavi görmekte olan veya böbrek yetmezliği bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tümünden yatışlarının ertesi sabahı ve hastaneye yatışlarının üçüncü ayında idrar örnekleri alındı. Çalışma sonunda Osteomark NTx ELISA laboratuvar kiti ile ikinci gün ve 90. gün idrarlarında, kemik yıkım ürünlerinden biri olan N-telopeptid düzeylerine bakıldı.

Sonuçlar: Risedronat tedavisi gören grupta idrar N-telopeptid düzeyi tedavi öncesine göre ortalama %49.7 düşüş gösterirken (p<0.0001), kontrol grubunda %5.8 artış gösterdi. Risedronat tedavisi gören hastaların idrarındaki kemik yıkım göstergelerindeki azalma, kontrol grubuna göre anlamlı idi (p<0.0001).

Çıkarımlar: Minör travma sonrası kalça kırığı geçiren hastalarda tekrar kırık riskinin azaltılması için risedronat tedavisinin kemik yıkımının azaltılmasında etkili olduğu görüldü.

Anahtar sözcükler: Kemik yoğunluğu/ilâç etkisi; etidronik asit/terapötik kullanım; kalça kırığı/etyoloji; osteoporoz, postmenopoz/komplikasyon.

Objectives: The effect of risedronate treatment on bone resorption was investigated quantitatively by measuring N-telopeptide levels in urine of patients with hip fracture.

Methods: Forty-six women (mean age 75 years) who underwent surgical treatment for intertrochanteric or femoral neck fractures due to minor trauma were divided into two groups according to the order of presentation. One group (26 patients; mean age 77±5 years) received oral risedronate 5 mg/day after the fifth post-operative day, while the other group (20 patients; mean age 73±6 years) received no drug treatment. Patients who had been on treatment for Paget's disease or osteoporosis or those with renal failure were excluded. Urine samples were collected from all the patients on the second day of hospitalization and at the end of three months to measure N-telopeptide levels, with the use of the Osteomark NTx ELISA laboratory kit.

Results: The mean urine N-telopeptide level decreased by 49.7% at the end of three months of treatment with risedronate (p<0.0001), whereas there was a 5.8% increase in the N-telopeptide level of the control group. The two groups differed significantly with respect to the levels of bone resorption at the end of three months (p<0.0001).

Conclusion: Risedronate treatment was found effective in decreasing bone resorption and thus in reducing the risk for refractures in patients with hip fractures due to minor trauma.

Key words: Bone density/drug effects; etidronic acid/therapeutic use; hip fractures/etiology; osteoporosis, postmenopausal/complications.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikro mimarisinde kötüleşme ve bunu takiben kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık oluşumuna yatkınlıkla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^[1] Osteoporoz tanısı, kemik yoğunluk ölçümlerinde genç erişkin nüfus ortalamasının 2.5 SS (standart sapma) altında bir sonuç alınmasıyla konabilmektedir. Her ne kadar çift enerjili X ışınları absorpsiyometrisi (DEXA) kemik yoğunluğu ölçümünde altın standart olsa da, başlangıç evresinde veya farmakolojik tedavilerin etkinliğinin araştırıldığı durumlar gibi akut değişiklikleri göstermede yeterli derecede etkili değildir ve tedaviye yanıtı izlemek için ileri testlere ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.^[2]

Yaşlı hastalarda oldukça sık görülen, osteoporozla bağlı gelişen kalça kırıklarında cerrahi tedaviye ek olarak medikal tedavi de önerilmektedir.^[3,4] Osteoporoz tedavisinde kalsiyum,^[5] kalsitonin,^[6] raloksifen,^[7] teriparatid^[8] ve yıkımı önleyici bifosfonat grubu^[9-12] farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Osteoporoz ile beraber görülen kemik kaybı, kemik yıkım ürünlerinin araştırılması ile gösterilebilmektedir. İdrarda kemik yıkım ürünlerinin araştırılabildiği çeşitli yöntemler bulunmaktadır.^[13] İdrarda N-telopeptid düzeyi yüksek duyarlılığı olan bir kemik yıkım göstergesidir.^[14]

Bu çalışmamızda minör travma sonrası kalça kırığı ile kliniğimize başvuran hastalarda bifosfonat grubu oral risedronat tedavisinin etkinliği, tip I kollajen yıkım ürünlerinden olan N-telopeptidlerin idrardaki seviyeleri tespit edilerek araştırıldı.

Hastalar ve yöntem

Kurum Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan çalışma protokolü için onay alındıktan sonra, Şubat 2004 ve Eylül 2004 tarihleri arasında minör travma sonrası femur intertrokanterik veya boyun kırığı ile başvuran 60-90 yaş arasındaki 66 kadın hasta çalışmaya alındı ve bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı. Bunlar arasından Paget hastalığı (n=1) ve osteoporoz (n=3) nedeniyle tedavi görmekte olan veya böbrek yetmezliği bulunan (n=3) yedi hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar geliş sırasına göre numaralandırıldı. Yatış sırasına göre tek sayılı hastaların oluşturduğu tedavi grubuna ameliyat sonrası beşinci günden itibaren oral risedronat 5 mg/gün verilmeye başlandı. Çift sayılı hastalara ise kontrol grubu olarak herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmadı. Üçüncü ay ve altın-

cı ay kontrolleri sırasında sağ olmadıkları öğrenilen üç hasta, çeşitli nedenlerden kontrollere gelemeyen veya ulaşılamayan altı hasta ile böbrek yetmezliği tanısı konan dört hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 46 hasta (ort. yaş 75) çalışma grubunu oluşturdu. Tedavi grubu 26 hastadan (ort. yaş 77±5), kontrol grubu ise 20 hastadan (ort. yaş 73±6) oluşmaktaydı.

Hastaların tümünden, yatışlarının ertesi sabahı ilk idrar örnekleri alınarak steril idrar kültürü kaplarına kondu. Bu kapların üzerine hastaların adı ve soyadının baş harfleri ile çalışma kayıt numaraları yazıldı. İdrar kapları -20 °C ortamda derin dondurucuda saklandı. Ayrıca, hastaların yatışlarının ertesi sabahı, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi amacıyla kandaki üre ve kreatinin değerleri ölçüldü ve 24 saatlik idrarları biriktirilerek idrar kreatinin klirensleri ölçüldü. Üçüncü ayda hastaların sabah idrar örnekleri tekrar alınarak ilk idrar örnekleri ile aynı şekilde saklandı. Aynı gün idrar kreatinin klirensi ölçüldü.

Derin dondurucuda saklanan ikinci gün ve üçüncü aya ait idrar örnekleri, çalışma sonunda Osteomark (Ostex International Inc., Seattle, WA, ABD) NTx ELISA laboratuvar kiti ile çalışılarak idrarda tip I kollajen yıkım ürünlerinden biri olan N-telopeptid düzeyine bakıldı. İdrar örnekleri dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığında 12 saat bekletildi. Yapılan ELISA testi sonrasında spektrofotometrik olarak saptanan optik dansitelerden standart bir ölçümleme eğrisine göre nM BCE (bone collagen equivalent) cinsinden hesaplandı. Çıkan değerler idrar kreatinin değerlerine göre düzeltilerek nM BCE/mM kreatinin birimine çevrildi.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalarda, üç ay ara ile alınan her iki idrar örneğinde N-telopeptid düzeylerinde fark olup olmadığı araştırıldı. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde GraphPad Prism V.3 istatistik paket programı (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Her iki gruptaki hastaların demografik bilgilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Oral risedronat tedavisi gören grubun başlangıç idrar NTx değeri ortalama 67.8 ± 24.3 nM BCE/mM (dağılım 43.7-118) kreatinin idi. Tedavi sonrası üçüncü ay idrar NTx değerlerinin ortalamasının 34.1 ± 9.4 nM BCE/mM (dağılım 19.6-52.7) olduğu görüldü. Bu grupta üçüncü ay idrar NTx değerlerinde ortalama %49.7 oranında azalma vardı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$).

Kontrol grubundaki hastaların ortalama başlangıç idrar NTx değeri 61.7 ± 34.1 nM BCE/mM (dağılım 43.4-158) idi. Bu grubun üçüncü aydaki idrar NTx değerlerinin ortalaması ise 65.3 ± 37.9 nM BCE/mM (dağılım 44.3-172) bulundu. Kontrol grubunda ortalama idrar NTx değerlerinde %5.8 artış olduğu görüldü. Bu gruptaki yedi hastanın (%35) idrar NTx değerlerinde ortalama %8.9 artış, üç hastada (%15) ise %2.6 oranında azalma vardı.

Risedronat tedavisi gören hastaların idrarındaki kemik yıkım göstergelerindeki azalmanın, kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.0001$).

Tartışma

Osteoporoz hastalarında en sık olarak radius distal uç, vertebra ve kalça kırıkları görülmektedir. Radius kırıklarında tedavi sonrası fonksiyonel bir sorun yaşanmazken, vertebra kırıklarında boy kısalığı, sırt veya bel ağrıları hastaların karşılaştığı sorunlar arasında yer almaktadır. Kalça kırığı oluşan hastaların ise ancak yarısı ameliyat sonrası desteksiz yürüyebilmektedir ve kırık sonrası ilk yılda mortalite oranı yaklaşık olarak %20'dir.^[15] Çalışmamızda da üç hasta (3/59, %5.1) kontroller sırasında vefat etmiştir.

Oral kalsiyum tedavisi her hastada düşünülmesi gereken bir seçenek iken, güneş ışığına az çıkan, diyetle yeterince D vitamini alamayan veya malabsorbsiyon sendromlu hastalarda tedaviye D vitamini eklenmelidir. Nazal kalsitonin uygulaması ile ilgili olarak vertebra kırığı riskinde %36 azalma olduğu bildirilmiştir.^[6]

Raloksifen benzeri selektif östrojen reseptör modulatorleriyle ilgili çalışmalarda tedavi sonrası vertebra kırık riskinde %40 azalma olduğu belirtilirken, kalça veya diğer vertebra kırık riskinde bir azalma gösterilememiştir.^[7] Son yıllarda bifosfonatların etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. FIT çalışmasında (Fracture Intervention Trial Research) alendronat tedavisi sonrası vertebra ve kalça kırığı riskinde %50 azalma,^[9] başka bir çalışmada risedro-

nat tedavisini takiben vertebra kırığı riskinde %49 ve vertebra dışı kırık riskinde %39 azalma görüldüğü bildirilmiştir.^[10] Günümüzde osteoporozun farmakolojik tedavisinde bifosfonat grubu ilaçlar en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.^[16] Çalışmamızda 26 hastadan oluşan tedavi grubuna risedronat sabah aç karına ve 5 mg/gün şeklinde verilmiştir.

Kemik yıkım ürünleri kemik döngüsünün parçasıdır ve belirteçlerinin azalması kemik mineral yoğunluğu takibinde klinik önem taşır.^[17] Yapılan bir çalışmada, yıkım belirteçlerinin takibinin, paratiroid hormon ile yapılan ilaç tedavisine olan yanıtın gösterilmesindeki önemi vurgulanmıştır.^[18]

Kemik mineral yoğunluğu düşük olan ve kırık geçiren hastalarda, kemik yıkım ürünü belirteçleri olan karbonterminal telopeptidler, deoksipiridinol ve piri-dolinin idrardaki düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.^[19] Kırık sonrasında erken dönemde kemik yıkım, ilerleyen zamanda ise kemik yapım belirteçlerinin arttığı bildirilmiştir.^[20] Çalışmamızda da, bu yıkım belirteçlerinden aminoterminal telopeptid düzeylerinin risedronat verilmeyen kontrol grubunda arttığı, risedronat verilen tedavi grubunda belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Bu bulgu, risedronat tedavisinin üç aylık sürede kemik yıkım ürünlerini azalttığını, yani kemik döngüsüne olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

Kemik yıkımı ürünlerinin miktarının ölçülmesi kemiğin rezorbe olma hızı hakkında fikir verir, osteoporoz tanısı koydurmaz. Osteoporoz tanısında kemik yoğunluğu ölçümleri esastır. Kemik yıkımı ürünlerinin takibi, antirezorbtif tedaviye başlanmasını takiben üçüncü ayda kemik yoğunluğunda gelişebilecek akut değişiklikleri gösterebilecek hassasiyettedir. Kemik yıkımı miktarının (idrarda ve kanda tip I kollajen yıkım ürünlerinin) belirlenmesi için karbonterminal ve aminoterminal telopeptidlerin ve serbest deoksipiridinolin (fDDP) miktarının ölçülebilmesi için çeşitli ELISA laboratuvar kitleri vardır. Çalışmamızda idrarda kollajen yıkım ürünlerinin miktarının saptanmasının, osteoporoz tedavisinin hastalar üzerindeki kısa dönem etkilerinin görülebilmesi ve dolayısıyla tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991;90:107-10.
2. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and

- rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-8.
3. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003;9:544-64.
 4. North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2002;9:84-101.
 5. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
 6. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, 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.
 7. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, 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;282:637-45.
 8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
 9. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, 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;348:1535-41.
 10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
 11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 12. Chesnut CH. Treating osteoporosis with bisphosphonates and addressing adherence: a review of oral ibandronate. *Drugs* 2006;66:1351-9.
 13. Majkic-Singh N, Ilic M, Ignjatovic S, Aleksandra-Postic-Grujin. Assessment of four biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Clin Lab* 2002;48:407-13.
 14. de la Piedra C, Traba ML, Dominguez Cabrera C, Sosa Henriquez M. New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1997;265:225-34.
 15. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5.
 16. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK, et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:292-9.
 17. Miller PD. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk and how changes in these measures predict fracture risk reduction. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:103-10.
 18. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1370-5.
 19. Hoesel LM, Wehr U, Rambeck WA, Schnettler R, Heiss C. Biochemical bone markers are useful to monitor fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:226-32.
 20. Veitch SW, Findlay SC, Hamer AJ, Blumsohn A, Eastell R, Ingle BM. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:364-72.