

Postmenopozal osteoporoz ve profilaktik tedavi

Dr. Cazip Üstün, Dr. Arif Kökçü, Dr. Şükrü Çokşenim

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Günümüzde postmenopozal osteoporoz, kadınlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini teşkil etmektedir. Postmenopozal dönemdeki yaşamları boyunca beyaz ırktaki kadınların %20-25 inde semptomatik osteoporoz görülmektedir. A.B.D. de 30 milyonun üzerinde 50 yaşın üzerinde kadın bulunduğu ve bu popülasyonundaki kadınların 4 milyonunda semptomatik osteoporoz görüldüğü rapor edilmektedir. Osteoporozun en önemli klinik sonucu kemiklerde (özellikle vertebra ve kalça kemiklerinde) ortaya çıkan kırıklardır. Beyaz kadınlarda vertebra kırıkları riskinin, 50 yaş civarında %25, 75 yaş civarında %50 düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Osteoporozun en önemli komplikasyonunu kalça kemiği kırıkları teşkil eder. A.B.D. de her yıl 120.000 den fazla yaşlı kadında kalça kemiği kırığı görüldüğü, bunlarında %15-17 sinin kırığa bağlı komplikasyonlardan öldüğü belirtilmektedir¹⁻⁴.

Bu yazımızda, önemli bir toplumsal sorun olan postmenopozal osteoporoz ve buna bağlı komplikasyonların insidansını azaltmada profilaktik tedavinin önemini, güncel literatürü inceleyerek bir kez daha vurgulamayı amaçladık.

PATOGENEZ

İskelet sisteminde, trabeküler kemik ve kortikal kemik olmak üzere iki tip kemik bulunur. Total kemik kitlesinin %80 ini kortikal kemik, %20 sini ise trabeküler kemik oluşturmaktadır. Osteoporotik kırıkların primer nedeni kemik kitlesinin volümündeki azalmadır. Kemik kitlesi ise iki tip hücrenin aktivasyonu ile etkilenir. Osteoklastlar kemik dokusundaki mineral

ve kollajen muhtevasını azaltır. Osteoblastlar ise yeni kemik dokusu oluşumunu sağlar. Hem erkeklerde hem de kadınlarda trabeküler (vertebral) kemik kitlesi 25-30, kortikal kemik (kompakt) kitlesi ise 35 yaşları civarında maksimal düzeye erişir. Bu yaştan sonra, kortikal kemik kitlesi yılda %0.3-0.5 arasında demineralizasyona uğrar. Menopozdan sonra ise kadınlarda yılda %2-3 oranında kortikal, %5-8 oranında trabeküler kemik dokusu kaybı olur. Kadınlarda kemik dokusundaki kayıp oranı menopozdan 3-6 yıl sonrasına kadar hızlanır, 65 yaşından sonra bu oran azalmaya başlar. Menopozdan 15-20 yıl sonra trabeküler kemik kitlesinin %50 si, kortikal kemik kitlesinin ise %30 u kaybolur^{1,4,6}.

İskelet sisteminin %20 sini oluşturan trabeküler kemik, vertebraların temelini, femur boynunun ise çoğunluğunu oluşturan kemik komponentidir. Vertebral ve femur boynu kırıkları ise osteoporotik kırıkların görüldüğü en önemli iki yerdir. Trabeküler kemiklerin metabolik aktivitesi, kortikal kemiklere kıyasla çok daha yüksektir. Yılda tüm trabeküler kemik kitlesinin %25 i yenilenmesine karşılık, kortikal kemik kitlesinin sadece %2-3 ü yenilenmektedir. Diğer bir deyimle, trabeküler kemiğin metabolik turnover'i kortikal kemiğinkinde yaklaşık 8 kat daha hızlıdır¹⁻³.

Postmenopozal osteoporoz, seks hormonlarındaki azalmaya bağlı olarak trabeküler kemik kaybı ile karakterlidir. Bu nedenle osteoporozun bu tipinde vertebra, kalça ve kosta kırıkları görülmektedir. Halbuki senil osteoporoz ise gastrointestinal traktüsten yaşa bağlı olarak yetersiz kalsiyum absorpsiyonu

sonucu ortaya çıkar ve kortikal kemik kaybı ile karakterlidir. Bu tip osteoporoz ise ekstremitelere kırıkları ile seyrederek. Menopoz faktörüne yaş faktörü de eklenince her iki kemik komponentinde kayıp ortaya çıkmakta, bu olaya bağlı olarak ta femur boynu kırığı görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla, vertebra kırıkları 10 kat, femur boynu kırıkları 2 kat daha sık görülmektedir. Kadınlarda 40 yaşından itibaren kortikal kemik kitlesinde de lineer bir azalma görülmektedir. Postmenopozal dönem içerisinde, premenopozal döneme kıyasla ön kol kırıklarının sıklığında 10, femur boynu kırıklarının sıklığında yaklaşık 100 kat bir artış olduğu gözlenmektedir¹⁻¹⁰.

Postmenopozal osteoporoz, postmenopozal dönemdeki hipoöstrojenizme bağlı ola-

rak gelişmektedir. Senil osteoporoz ise kadınlarda daha sık görülmekle birlikte her iki sekste de görülmektedir. Bununla birlikte postmenopozal ve senil osteoporozun patogenezi arasında kesin bir ayırım yapmak ta mümkün değildir. Çünkü aynı zamanda, erkeklerde yaşlanma ile birlikte trabeküler kemik kaybı, kadınlarda postmenopozal dönemde kortikal kemik kaybı hızlanmaktadır^{1,4,5}.

Hem trabeküler hem de kortikal kemik kitlesinde azalma görülmesine rağmen, postmenopozal kadınların %75 inde klinik belirti veren osteoporoz gelişmemektedir. Osteoporozun görülme sıklığını artıran bazı risk faktörleri mevcuttur^{1,4,11}.

Tablo: 1 Osteoporoz Gelişimi için Risk Faktörleri

Primer Risk Faktörleri*	Sekonder Risk Faktörleri
Dişi seks	Kronik renal yetmezlik
Beyaz ırk, Asya kökenli	Gastrektomi ve intestinal by pass
Kuzeydoğu Avrupalılar	Malabsorbsiyon sendromları
Ailesel hikaye	Multipl myeloma
Düşük Kalsiyum alımı	Endokrinopatiler
Prematür veya cerrahi menopoz	Hiperparatiroidizm
Sedanter yaşam	Hipertiroidizm
Nulliparite	Diabetes mellitus
Alkol kullanımı	Cushing Hastalığı
Sigara içimi	İlaç kullanımı
Yüksek kafein alımı	Antikonvülsanlar
Yüksek protein alımı	(Phenitoin)
Yüksek fosfat alımı	Alimünyum antiasitler
Yüksek sodyum alımı	Tiroid ekstreleri
	(>180mg/gün)

(*) Önem sırasına göre sıralanmıştır.

TANI YÖNTEMLERİ

Oseoporozlu hastalarda rutin radyolojik yöntemler ile tanı konulduğunda, kemik dokusunun en az %30 u kaybolmuştur. Tanıda en çok kullanılan radyolojik tetkikler dansitometrik çalışmalardır. Bunlardan single-

photon absorptiometry (SPA) ve dual photon absorptiometry (DPA) en duyarlı yöntemler olup, tanımlanmamış osteopenili normal kişilerde %75-80 doğruluk ile bilgi veren metodlardır^{4,11}.

Tablo : II Kemik Kütlesinin Ölçümünde Kullanılan Non invaziv Teknikler.

Teknik	Yer	Kortikal/Trabeküler Oran
Radiogrammetri	Metakarpal	99:1
Radiodansite	Metakarpal	99:1
SPA	Mid-radius	95:5
	Distal radius	75:25
DPA	LV 2-4	40:60
	Femur boynu	75:25
	Total iskelet	80:20
Tomografi (CT)	Vertebra korpusu	5:95
Nötron aktivasyon	Total vücut	80:20
Analizi	Gövde	30:70

OSTEOPOROZUN SONUÇLARI

Azalmış kemik dansiteli postmenopozal kadınlarda kırıklar çok kolaylıkla gelişir. Kemik kitlesi azaldıkça kırık görülme sıklığı artar. En sık görülen vertebra bası kırıklarıdır. Bunun sonucu olarak bel ağrısı, kifo ve kamburluk ortaya çıkar. Vücut yüksekliği belirgin derecede azalır. En önemlisi de kalça kırıklarıdır. 70 yaşına kadar yaşayan kadınların %15'i el bilek, %15'i kalça, %25 i vertebra kırığı, 90 yaşına kadar yaşayan her üç kadından birisinde ise kalça kırığı görülmektedir. Kalça kırığı ortaya çıkan yaşlı kadınların %20 si kırığa bağlı komplikasyonlar sonuca ölmekte, yaşayanları %25'i vertebra kırığı, 90 yaşına kadar yaşayan her üç kadından birisinde ise kalça kırığı görülmektedir. Kalça kırığı ortaya çıkan yaşlı kadınların %20'si kırığa bağlı komplikasyonlar sonucu ölmekte, yaşayanların %50 si ise yaşamının kalan kısmını devamlı bakıma muhtaç bir şekilde

geçirmektedir. Diğer bir deyimle postmenopozal osteoporoz ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar, kadınlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini teşkil etmektedir^{1,3,6}.

POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZUN MAJOR NEDENLERİ:

1. Kalsiyum eksikliği: Premenopozal dönemdeki kadınlarda sıfır kalsiyum balansını sağlayabilmek için günlük 1000mg kalsiyum alınımına ihtiyaç vardır. Halbuki çoğunlukla gıdalarla günlük kalsiyum alınımı 500 mg civarındadır. Böylece ortaya çıkan kalsiyum açığı kemiklerden kalsiyum bolizasyonu ile sağlanmaktadır. Menapozdan sonra ise günlük kalsiyum ihtiyacı 1500 mg 'a yükselmektedir. Kemik dansitesini sabit tutabilmek için premenopozal dönemde 500 mg, postmenopozal dönemde 1000 mg günlük ilave kalsiyum alınımına ihtiyaç vardır. Ancak postmenopozal dönemde tek

başına kalsiyum verilmesinin kemik kaybını önleyemediği, bu dönemde günde 2000 mg kalsiyum verilmesinin bile trabeküler kemik kaybını etkilemediği, kortikal kemik kaybına ise minimal bir etki gösterdiği, kemik dansitesini sabit tutabilmek için kalsiyumla birlikte östrojen replasman tedavisinin zorunluğu olduğu gösterilmiştir.

2. Östrojen eksikliği: Menopozal östrojen kaybının kemik kitlesindeki azalmayı hızlandırdığı bilinmekle birlikte, östrojen kemik etkileşiminin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Kemik hücrelerinde östrojen reseptörleri gösterilemediği gibi, fizyolojik dozlarda östrojenin doğrudan osteoklast aktivitesi üzerinde etkisi olduğu da kanıtlanamamıştır. Östrojen kemik etkileşiminde en popüler hipotezlerden birisi, östrojenin direk olarak kalsitonin sekresyonunun artırdığı şeklindedir. Kalsitonin düzeyindeki artış, osteoklast aktivitesinin inhibe etmekle ve kemik rezorbsiyonu azaltmaktadır. Bir diğer hipotezde; östrojen azlığının, kemiklerde paratiroid hormona (PTH) karşı duyarlılığı artırdığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, bilinmeyen bir mekanizma ile östrojenin direk kemik dokusunu etkileyerek, kemik rezorbsiyonunu azaltabileceği de bildirilmektedir^{4,6-8, 11-13}.

POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ PROFİLAKSİSİ

Osteoporoz oluştuktan sonra, tam olarak tedavisi mümkün değildir. Kaybolan kemik dokusu aynen yerine konulamamaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri ile ancak osteoporozun daha da ilerlemesi durdurabilmektedir. Bu nedenle, önemli olan daha kemik kaybı başlamadan önce profilaktik önlemlerin alınmasıdır^{4, 6}.

Kontrendikasyon olmadıkça 35 yaşından itibaren, osteoporoz için riskte olsun veya olmasın bütün kadınlar günde 1000 mg kalsiyum almalıdır. Kalsiyumun besinlerle alınması tercih edilir. Ancak bu miktarı besinlerle alamayanlara oral kalsiyum preparatları verilmelidir. Postmenopozal kadınlara ise günde 1500 mg elementer kalsiyum yaşam boyu verilmelidir. Daha büyük oranda elemental kalsiyum ihtiva ettiği için kalsiyum karbonat preparatları tercih edilmektedir. Asit ortamda bioyararlılığı arttığı

işin bu preparatın yemek esnasında alınması önerilmektedir^{1,3,9,14-16}.

Tabii menopoza girmiş veya oofektomi yapılmış bütün kadınlara, kontrendikasyon olmadıkça östrojen substitüsyon tedavisi uygulanmalıdır. Östrojen replasman tedavisine kesin veya relatif kontrendikasyon teşkil eden durumlar Tablo : III de gösterilmiştir. Postmenopozal osteoporozun önlenmesinde maksimum etkiyi sağlayabilmek için, Östrojenin menopozdan sonra hemen başlanması önerilmektedir. Östrojenin koruyucu etkisinin ancak alındığı sürece görüldüğü, osteoporotik kırık insidansında azalma yapabilmemesi için en az 6 yıl süreyle alınmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Maksimal etkiyi elde edebilmek için postmenopozal en az 15 yıl, hatta bazı yazarlar tarafından daha uzun süre ile uygulanması rapor edilmektedir. Postmenopozal östrojen kullanımını yine de osteoporotik kırıkları tamamen ortadan kaldırmamakta, fakat kırık insidansını %50-60 oranında azaltmaktadır^{1,3}.

Postmenopozal osteoporoz profilaksisinde en sık olarak konjuge östrojen kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, konjuge östrojenlerin kemik kaybını önlemek için minimum efektif dozunun 0.625mg/gün olduğunu ortaya koymuştur. Profilaksidede kullanılacak alternatif östrojenler ve minimum efektif dozları Tablo: IV te gösterilmiştir. Profilaksidede uygulanan kalsiyumun, östrojenlerin minimum efektif dozunun daha da azalttığı tespit edilmiştir^{1,3,6}.

Östrojen replasman tedavisi çeşitli şekillerde uygulanabilir. Tek başına konjuge östrojen veya östron sulfat günlük 0.625mg dozda kontinü olarak verilebilir. Bu tür replasman tedavisi verilerde, intak uterus mevcutsa, tedavinin başlangıcında ve daha sonra yıllık endometrial biopsi alınması gereklidir. Bu yöntem daha çok histerektomi geçirilmiş kadınlara uygulanmaktadır. Östrojenler progestinlerle kombine olarak uygulanabilir. Progestinler kemik üzerine antirezorbtiv etkili olduğundan, östrojenlerle kombine verilmesi kemik kitlesini artırma yönünden sinerjik bir etki oluşturur. Östrojenler progestinlerle siklik bir şekilde uygulanabildiği gibi, birlikte kontinü olarak ta uygulanabilir. Siklik uygulamada tedavinin son 10 gününe 10mg/günde medroksiprogesteron asetat (MPA) eklenir. Kontinü uygulamada 0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5 mg MPA birlikte verilir.

Tablo III: Östrogen Replasman Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar

<u>Kesin Kontrendikasyonlar</u>	<u>Relatif Kontrendikasyonlar</u>
1. Yakında geçirilmiş myokard infarktüsü	1. Eski iskemik kalp hastalığı
2. Yakında geçirilmiş serebrovasküler atak	2. Hipertansiyon
3. Akut Karaciğer hast.	3. Kronik karaciğer hastalığı
4. Aktif meme Ca	4. Safra kesesi hastalığı
5. Endometrial Ca	5. Tek epizot tromboembolik hastalık
6. Rekürrent, aktif veya spontan tromboembolik hastalık	6. Diabetes mellitus
	7. Hiperlipidemi
	8. Pankreatitis
	9. Migren baş ağrısı
	10. Epilepsi
	11. Leiomyoma

Tablo IV : Postmenopozal Osteoporoz Profilaksisinde Kullanılan Östrojenler ve Minimum Etkin Dozları

<u>Östrojen Preparatı</u>	<u>Minimum Etkin Doz (mg)</u>
17β-Estradiol krem	1.5
Micronized estradiol	2.0
Ethinyl estradiol	0.02
Konjuge östrojenler	0.625
Estron sulfat	0.625

Östrojen replasman tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda, günde 80-160mg megestrol asetat verilmesi kemik kaybının oranını azaltmak yönünden yararlı olabilir 1,3,6,9,11,17.

Sonuç olarak, postmenopozal osteoporoz ve buna bağlı komplikasyonların insidansının azaltmak için üç önemli profilaktik yaklaşım, kalsiyum desteği, östrojen replasman tedavisi ve düzenli ekzersiz önerilmesidir.

Geliş Tarihi: 26.11.1990.

Yayıma Kabul Tarihi: 16.3.1992

KAYNAKLAR

1. Notelovitz M. estrogen replacement therapy, indications, contraindications, and agent selection. Am J Obstet Gynecol 161(6): 1832-41, 1989.
2. Helgason S. estrogen replacement therapy after menopause. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 107: 1-29, 1982.
3. Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC. Estrogens in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 161 (6): 1842-46, 1989.
4. Silverberg S, Lindsay R. Postmenopausal osteoporosis. Medical Clinics of North America 71 (1): 41-57, 1987.

5. Riggs BL, Melton J. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 75: 889-901, 1983
6. Thorneycroft HI. The role of estrogen replacement therapy in the prevention of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 160(5): 1306-10, 1989.
7. Lindsay R. The menopause: Sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 30 (4): 847-59, 1987.
8. Worley RJ. Age, Estrogen, and Bone Density. *Clin Obstet Gynecol* 24(1): 203-17, 1981.
9. Worley R. The Menopause. In Sciarra JJ (ed). *Gynecology and Obstetrics* Vol. 1, New York: Harper and Row Publishers. 1987, Chap 24, pp 7-11.
10. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 70:716-23, 1982.
11. Wentz AC. Management of the Menopause. In Jones HW, Wetz AC, Burnett LS(eds). *Novak's Textbook of Gynecology* (12 th ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1988, pp. 407-440.
12. Riis B, Thomson K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *The New England Journal of Medicine* 316 (4): 173-77, 1987.
13. Barzel Us Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A Review. *Am J Med* 85: 847-50, 1988.
14. Notelovitz M. The role of the gynecologist in osteoporosis prevention: a clinical approach. *Clin Obstet Gynecol* 30: 871-82, 1987.
15. Notelovitz M. Postmenopausal osteoporosis: A practical approach to its prevention. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 134: 67-80, 1986.
16. Heaney PP. The role of nutrition in prevention and management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 50(4): 833-46, 1987.
17. Mishell DR. Menopause. In Quilligan EJ, Zuspan FP (eds). *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1990, pp 83.