

FİZİKSEL TIP**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA ALFAKALSİDOL İLE ALENDRONAT TEDAVİSİNİN KOMBİNE KULLANIMININ KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ****EFFECTS OF COMBINED TREATMENT ALENDRONATE AND ALFACALCIDOL ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

Kadriye ÖNEŞ MD*, Sevgi TETİK MD**, Merih ERYAVUZ MD***, Ülkü AKARIRMAK MD***, Nil ÇAĞLAR MD*, Hürriyet YILMAZ MD*

* 70. Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

** Maltepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD.

*** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD.

ÖZET

Çalışmanın amacı postmenapozal osteoporozlu (PMO) kadınlarda kemik mineral dansitesi üzerine dört farklı tedavinin etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya kemik mineral yoğunluğu dual energy x-ray absorptiometry (Lunar-DPX) ile ölçülmüş ve genç erişkin değerine göre lomber bölge ya da femur bölgesinde T score'u en azından -2.5 SD'nin altında olan 197 PMO olan kadın hasta alındı. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. 50 hastaya günde 10 mg alendronat + 0.5 mikrogram al fakalsidol ve 49 hastaya sadece günde 10 mg alendronat ve 68 hastaya sadece günde 0.5 mikrogram al fakalsidol iki yıl boyunca verildi. Bütün hastalara günlük yeterli kalsiyum alımını sağlamak için 500 mg/gün elementer kalsiyum verildi. Kontrol grubunda 30 hastaya da sadece günde 500 mg elementer kalsiyum verildi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü lomber bölgede (L2-4 vertebra) ve femurun proksimal segmentlerinde (neck, ward's triangle, trochanter ve total hip) DPX kullanılarak yapıldı. Hastalar iki yıl takip edildi. Kemik mineral yoğunluğu çalışmanın başında, 12 ay sonunda ve 24 ay sonunda ölçüldü ve değerlendirildi. Tedaviden iki yıl sonra hem sadece alendronat alan grupta hem de alendronat+alfakalsidol alan grupta lomber, femur boynu, trokanter ve wards üçgeni kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artma bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda tedavinin ikinci yılında kombine tedavi alan alendronat+alfakalsidol grubunda kemik mineral yoğunluğundaki artma sadece alendronat alan gruptan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Alfakalsidol grubunda kemik mineral yoğunluğunda artma yoktu ($p>0.05$). Sadece kalsiyum alan grupta kemik mineral yoğunluğunda anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Çalışmanın sonunda gastrointestinal sistem ve böbrek fonksiyonları açısından yan etki gözlenmedi. Bu sonuçlara göre al fakalsidol ve alendronat kombine tedavisi tek başına alendronat tedavisinden daha etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Postmenapozal osteoporoz, alendronat, al fakalsidol**SUMMARY**

The purpose of this study was to evaluate the effect of four different treatment modalities on bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporosis. 188 postmenopausal women BMD t-scores at least -2.5 SD below the peak young adult mean were included in the study. The patients were randomized to four groups. 50 patients were treated with 10 mg alendronate + 0.5 micrograms al fakalsidol per day, 49 patients with 10 mg/day alendronate and 68 patients with 0.5 micrograms/day al fakalsidol for 2 years. All patients also took supplementary calcium 500mg/day. 30 patients in the control group were followed with 500 mg elementary calcium per day only. Bone mineral densities of lumbar (L2-4 vertebrae) region and proximal femur (neck, Ward's triangle, trochanter and total hip) were measured with dual energy X-ray absorptiometry (DPX-LUNAR). The patients followed up for two years. Bone mineral densities were measured at the beginning and at the 12th and 24th months of the study in all patients. After two years of treatment, we found significant increase of femoral neck, trochanter, ward's triangle and lumbar spine density in alendronate+alfacalcidol group and alone alendronate group ($p<0.05$). Also, in the second year of treatment, the combination of alendronate+alfacalcidol showed BMD increases that were significantly higher than for alendronate ($p<0.05$). In the alfacalcidol group, BMD did not increase significantly ($p>0.05$). No adverse effect were observed during the two years of the study, in particular with respect to renal function and the gastrointestinal system. These results showed that combined treatment with alfacalcidol+alendronate was more effective than therapy with alendronate alone.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, alendronate, al fakalsidol

GİRİŞ

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma, kemik mikromimarisinde bozulma, kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize özellikle kadınlarda belirgin olan önemli sağlık problemidir (1,2). Önemli morbidite ve aşırı mortaliteye sebep olan osteoporotik fraktürler önemli maliyeti de ortaya çıkarır (3). Bu nedenle osteoporozda etkili, güvenilir ve iyi tolere edilebilen uygun tedavi önemli ihtiyaçtır. Osteoporoz tedavisinde ana amaç, özellikle vertebra, kalça ve önkol fraktürlerinin önlenmesidir. Bu nedenle kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, kemik yoğunluğunu artıran ve kırık riskini azaltabilen bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde önemli bir grup terapatik ajanlardır. Nitrojen içeren bir bifosfonat olan alendronat, antirezorptif etkiyi hidroksiapatit kristallerine bağlanarak, osteoklastların bir araya gelmelerini ve fonksiyonlarını engelleyerek yapar (4). Birçok büyük prospektif klinik çalışma postmenapozal osteoporoz (PMO) tedavisinde alendronatın kemik kütlesini artırdığını ve osteoporotik kırık insidansını anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (5,6,7,8,9,10). PMO'lu kadın hastalarda alendronat bir yıllık tedaviden sonra lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda başlangıca göre yaklaşık %3.5-6 ve femur boynunda %2-3'lük artışlar sağlamıştır (5,6). FIT çalışması, alendronat tedavisinin plesobayla karşılaştırıldığında bir ya da daha fazla sayıda yeni morfolometrik vertebra kırığı gelişme riskini %47, klinik vertebra kırıklarını %51 ve el bileği (ya da önkol) kırıklarını %48 oranında azalttığını ortaya koymuştur (6).

Postmenapozal (PM) dönemde östrojenin azalması, 1,25(OH)D₃ sentezinin azalmasına ve barsak kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına neden olur (11). PM dönemde ve geç yaşlardaki kadınlarda barsak kalsiyum emiliminin azalması yanında vit-D metabolitlerinin serum seviyesinin azaldığı da kabul edilmektedir (13). Ayrıca östrojenin azalmasına bağlı olarak kemik ve barsak vit-D reseptörlerinde de azalma olduğu öngörülerek kabul edilmiştir (12).

Serum 1,25(OH)₂-D₃ seviyesi kalsiyum absorpsiyonunu kontrol eden ana hormondur (13). Azalması PTH üretimini stimüle ederek negatif kalsiyum dengesine götürebilir. Osteoporoz tedavisinde verilen aktif D vitaminleri bu dengeyi düzelterek kemik mineral yoğunluğunda artma meydana getirebilirler (14).

PMO'da bir aktif D vitamini olan al fakalsidol tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren

çalışmaların (15,16,17,18,19,20) yanında, fraktür önlemede etkili olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (17,18). Ancak tıp cemiyetlerindeki son konsensus vit-D ve kalsiyumun kemik sağlığı için faydalı olduğu ve fraktür riskini azaltabileceği üzerinedir. Son zamanlarda en yeni terapatik ajanlarla yapılan çalışmalarda tedavi ve kontrol gruplarının her ikisine de vit-D ve kalsiyum desteği sağlanması bunu göstermektedir (21).

Etki mekanizmalarının farklı olması PMO'da kombinasyon tedavisinin aditif etkinlik sağlama olasılığını düşündürmektedir. Amacımız, osteoklastik reabsorpsiyonu inhibe eden alendronat ile barsak kalsiyum absorpsiyonunu artıran al fakalsidolün kombine tedavisinin sadece alendronat ve sadece al fakalsidol tedavisine kıyasla kemik yoğunluğu üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma randomize, kontrollü ve prospektif araştırma olarak şekillendi. Çalışma 2 yıl süreyle devam etti. Çalışmaya kemik mineral yoğunluğu dual energy x-ray absorptiometry (Lunar-DPX) ile ölçülmüş ve genç erişkin değerine göre lomber bölge ya da femur bölgesinde T skoru en azından -2.5 SD'nin altında olan 197 PMO olan kadın hasta alındı. Böbrek, karaciğer fonksiyon testleri normal olmayan ve sekonder osteoporozu olan, kemik-kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaç alan, major gastrointestinal sistem problemi olan (örn;peptik ülser), geçmişte bifosfonat tedavisi alan hastalar alınmadı. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. 50 hastaya günde 10 mg alendronat+0.5 mikrogram al fakalsidol ve 49 hastaya sadece günde 10 mg alendronat ve 68 hastaya sadece günde 0.5 mikrogram al fakalsidol iki yıl boyunca verildi. Bütün hastalara günlük yeterli kalsiyum alımını sağlamak için 500 mg/gün elementer kalsiyum verildi. Kontrol grubunda 30 hastaya da sadece günde 500 mg elementer kalsiyum verildi. Alendronat grubundaki 5 hasta ve kombine tedavi alan gruptaki 4 hasta tedavi yan etkileri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 188 hasta ile devam etti. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü lomber bölgede (L2-4 vertebra) ve femurun proksimal segmentlerinde (femur boynu, ward's üçgeni ve total kalça) DPX kullanılarak yapıldı. Kemik mineral yoğunluğu çalışmanın başında, 12 ay sonunda ve 24 ay sonunda ölçüldü ve değerlendirildi. Kırık varlığı lateral olarak çekilen T9 ve L3 santralize torakal ve lomber spine radyografiler ile değerlendirildi. Vertebral kırık, vertebral yüksekliğin %20 azalması olarak tanımlandı.

Tüm hastaların 0-12-24. aylarda serum kreatinin, üre, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, osteokalsin, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve deoksipiridinolin ölçümleri yapıldı. Alfakalsidol alan grupta serum kalsiyum, alkalen fosfataz, fosfor, kreatinin ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ve deoksipiridinolin değerleri 3 ayda bir alınarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri açısından takip edildi. Hiperkalsemi, serum kalsiyum>11 mg/dl, hiperkalsiüri ise 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının>300 mg olması şeklinde tanımlandı.

İstatistik analiz SPSS (Windows 10.0) programı kullanılarak yapıldı. Başlangıçtaki demografik ve klinik özellikleri karşılaştırma t-testi kullanılarak yapıldı. Tedavi grupları arasındaki kemik mineral yoğunluğunun başlangıç değerlerine göre yüzde değişimlerini karşılaştırma için varyant analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA, biyokimyasal markırların tedavi grupları arasındaki farkı karşılaştırılmasında da kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma başında 4 grubun demografik ve biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo I). Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz seviyelerinde iki yıllık tedavi boyunca dört tedavi grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Tüm tedavi gruplarının serum osteokalsin, idrar kalsiyum/24 saat ve idrar deoksipiridinolin/24 saat seviyelerinin başlangıç, 6. ay, 1.yıl, 2.yıl değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Gruplardaki olguların demografik ve biyokimyasal değerleri

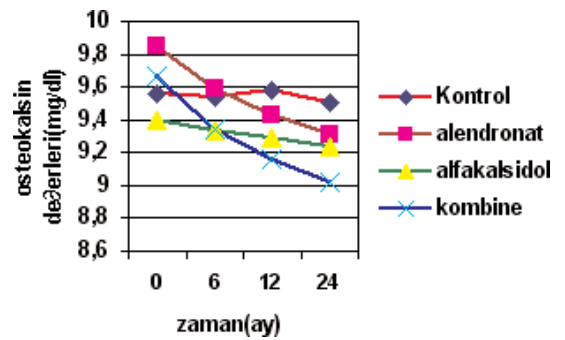
	Kontrol grup (30)	Alendronat+kal. grup(44)	Alfakalsidol+kal grup(68)	Alendronat+alfakalsidol+kal grup(46)
Yaş	59.1± 8.2	58.4± 8.7	57.9± 6.1	58.3± 7.2
Menopoz süresi (yıl)	9.2 ±3.2	9.4± 2.8	9.2 ±3.4	9.5± 3.1
Boy(cm)	1.56±4.38	1.55± 3.28	1.57± 3.93	1.55± 4.20
Kilo(kg)	67.1 ±4.4	66.5± 5.3	64.6± 3.4	65.9± 3.2
Kalsiyum(mg/dl)	9.14±0.21	9.19±0.19	9.17±0.21	9.08±0.22
Fosfor(mg/dl)	3.60±0.35	3.72±0.31	3.48±0.33	3.84±0.29
Osteokalsin(ng/d)	9.56± 0.7	9.85± 0.6	9.40± 0.7	9.67± 0.2
Alkalen fosfataz(mg/dl)	71.66±19.4	68.05±16.3	69.09±19.7	71.02±20.5
İdrar kalsiyum mg/24 saat	215.9± 84.7	210.5±68.2	208.20± 96.4	210 ±92.4
İdrar deoksipiridinolin mg/24 saat	15.3± 8.4	13.8± 8.7	14.5± 7.6	15.2 ±8.8

TabloII. Kemik döngüsü belirteçlerinin 1-ilk başvuruda, 2-altıncı ayda, 3-birinci yılda, 4-ikinci yılda sonuçları.

	Kontrol grup (30)	Alendronat+kal. grup(44)	Alfakalsidol+kal grup(68)	Alendronat+alfakalsidol+kal grup(46)
Osteokalsin (ng/dl)	1-9.56± 0.7 2-9.54±0.4 3-9.58±0.9 4-9.51±0.2	9.85± 0.6 9.59±0.4 9.43±0.8 9.31±0.5	9.40± 0.7 9.33±0.5 9.29±0.6 9.23±0.7	9.67± 0.2 9.34±0.5 9.16±0.6 9.02±0.8
İdrar kalsiyum mg/24 saat	1-215.9± 84.7 2-216±79.5 3-217.2±54.9 4-217.8±74.9	210.5±68.2 209.2±69.7 201.2±75.3 198.9±86.5	208.20± 96.4 218.49±87.9 226.78±88.2 232.14±94.8	210 ±92.4 211±79.9 209±91.2 206±89.5
İdrar deoksipiridinolin mg/24 saat	1-15.3± 8.4 2-14.5±8.9 3-16.2±6.9 4-16.9±7.8	13.8± 8.7 5.3±8.1* 5.1±7.9* 4.7±8.6*	14.5± 7.6 10.5±8.9* 8.9±8.2* 7.6±6.9*	15.2 ±8.8 6.1±7.9* 5.6±8.4* 4.2±7.4*

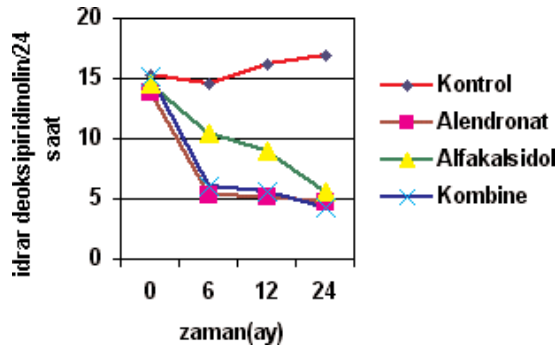
* $p<0.05$

Osteokalsin seviyesinde kontrol ve alfakalsidol alan grupta değişiklik gözlenmedi ($P>0.05$) (Şekil I). Alendronat ve kombine tedavi alan grupta ise tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Alendronat alan grupta 24 saatlik idrarda kalsiyum 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma, alfakalsidol alan grupta ise 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesinde 6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma meydana geldi (Şekil II). İdrar kalsiyumundaki artış ve azalmalar birinci ve ikinci yıl içinde devam etmedi. Alendronat+alfakalsidol alan grupta ve kontrol grubunda ise tedavi süresince fark gözlenmedi ($P>0.05$). Deoksipiridinolin seviyesinde, kontrol grubu dışında üç grupta da 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi ($p<0.05$) ve bu değerler 1. ve 2. yılda da aynı kaldı ($p<0.05$) (Şekil III).

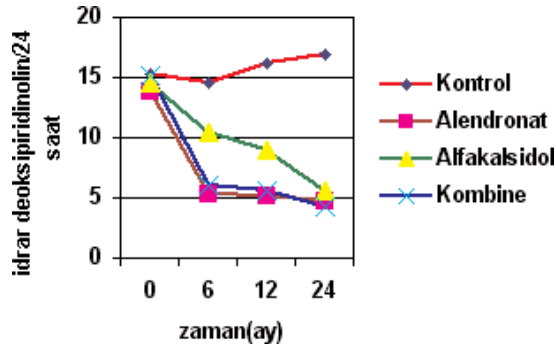


Şekil 1:Dört grubun serum osteokalsin değerleri

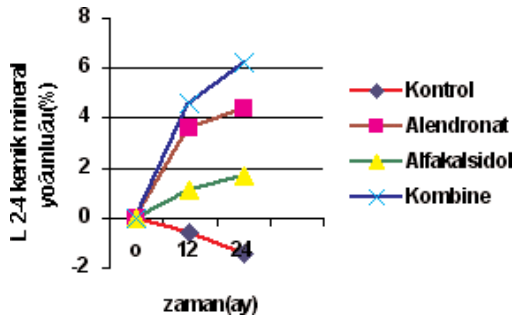
Lomber KMY'de başlangıç değerlerine göre kontrol grubu dışında diğer tedavi gruplarında artış meydana geldi (Şekil IV). Ancak alfakalsidol grubundaki 1.yıl lomber KMY (0.799±0.15) ve 2.yıl lomber KMY (0.804± 0.17) değerlerinin başlangıç lomber KMY (0.786± 0.19) değerlerine göre artışları istatistiksel olarak



Şekil 2:Dört grubun 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri



Şekil 3::Dört grubun 24 saatlik idrarda deoksipiridinolin seviyeleri. Kalsiyum grubu dışında diğer gruplarda anlamlı azalma(p<0.01)



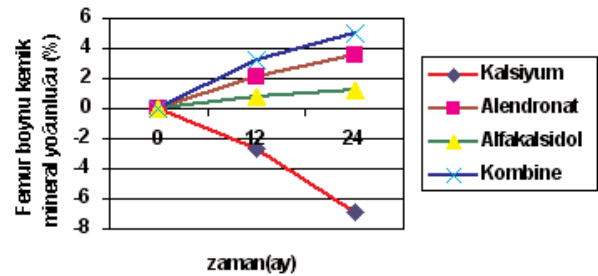
Şekil 4:Dört grubun L2-4 bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu % değişimi

anlamlı değildi ($p>0.05$). Alendronat alan grubun lomber bölge başlangıç KMY değerine (0.798 ± 0.18) göre 1.yıl KMY (0.834 ± 0.16) ve 2.yıl KMY (0.846 ± 0.19) değerlerindeki artış anlamlı idi ($p<0.05$). Kombine tedavi alan grubun lomber bölge başlangıç KMY değerine (0.789 ± 0.21) göre 1.yıl KMY (0.835 ± 0.22) ve 2.yıl KMY (0.853 ± 0.24) değerlerindeki artış anlamlı idi ($p<0.05$). Kombine tedavi alan grup 1.yıl lomber KMY ve 2. yıl lomber KMY değerleri, kontrol grubu ve sadece alfakalsidol alan grup ile ($p<0.01$) ve alendronat alan grup ile ($p<0.05$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Lomber bölgede 1.yıl KMY'de alendronat grubunda %3.6, alfakalsidol grubunda %1.1, kombine tedavi alan grupta ise %4.6 artış oldu. Kalsiyum alan grupta ise 1.yıl KMY'de %0.6 azalma meydana geldi. Lomber 2-4 bölgesinde 2.yıl KMY'de alendronat grubunda %1.2, alfakalsidol grubunda %0.6, kombine tedavi grubunda ise %1.8 artış oldu. Kalsiyum alan grupta ise KMY'de ikinci yıl %0.8 azalma meydana geldi.

Femur boynu bölgesinde ise alfakalsidol grubunun başlangıçtaki KMY değerlerine (0.679 ± 0.12) göre 1.yıldaki (0.687 ± 0.14) ve 2 yıldaki (0.691 ± 0.11) KMY değerlerinin artışları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.05$). Alendronat alan grubun femur boynu başlangıç KMY değerine (0.678 ± 0.15) göre 1.yıl KMY (0.699 ± 0.16) ve 2.yıl KMY (0.714 ± 0.19) değerlerindeki artış anlamlı idi ($p<0.05$). Kombine tedavi alan grubun femur bölgesi başlangıç KMY değerine (0.680 ± 0.18) göre 1.yıl KMY (0.712 ± 0.20) ve 2.yıl KMY (0.730 ± 0.21) değerlerindeki artış anlamlı idi ($p<0.05$). Kombine tedavi alan grup 1.yıl ve 2. yıl KMY değerleri, kontrol grubu ve sadece alfakalsidol alan grup ile ($p<0.01$) ve alendronat alan grup ile ($p<0.05$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Femur boynu bölgesindeki KMY'de 1.yıl alendronat grubunda %2.1, alfakalsidol grubunda %0.8, kombine tedavi alan grupta ise %3.2 artış meydana geldi (Şekil V). Kalsiyum alan grupta ise %2.7 azalma meydana geldi. Femur boynu bölgesinde 2.yıl KMY'de alendronat grubunda %1.5, alfakalsidol grubunda %0.4, kombine tedavi alan grupta ise %1.8 artış meydana geldi. Kontrol grubunda ise ikinci yıl KMY'de %4.2 azalma meydana geldi.



Şekil 5:Dört grubun femur boynu bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu % değişimi

Yeni kırık oranı bakımından değerlendirildiğinde dört grup arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmanın ikinci yılı sonunda, alendronat grubunda 44 hastanın birinde (%2.27), alfakalsidol grubunda 68 hastanın ikisinde (%2.94), kombine teda-

vi grubunda 46 hastanın birinde (%2.17), kontrol grubunda 30 hastanın sadece birinde (%3.33) yeni vertebra fraktürü tespit edildi. Yan etki açısından değerlendirmede alendronat alan hasta grubunda beş hastada ve kombine tedavi alan dört hastada gastrointestinal sistem şikayetleri (midede ekşime, yanma gibi semptomlar) meydana geldi. Bu hastaların tedavileri kesildi ve çalışmadan çıkarıldılar.

TARTIŞMA

Çalışmada, PMO olan kadınlarda oral alendronat ve al fakalsidol kombine tedavisinin lomber ve femur boynu seviyesinde kemik mineral yoğunluğunu, bu tedavilerin tek başlarına kullanımlarına göre anlamlı artış sağladığı gösterildi. Bu çalışmada al fakalsidolun tek başına kullanımı ile kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artma sağlanmadı. Ancak kontrol grubu kemik mineral yoğunluğunda 1. ve 2. yılda görülen azalma al fakalsidol grubunda görülmedi. Kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğunda 1. ve 2.yılda hem lomber hem femur bölgesinde azalma gözlemlendi. Bu da al fakalsidolun da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kemik yoğunluğundaki kaybı önlediğini göstermektedir. Çalışmamızda al fakalsidol tedavisiyle iki yılda kemik mineral yoğunluğunda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artma gözlenmemesi dozun yeterli olmamasına, ayrıca hastalarımızın yiyecek-giyecek gibi yaşam tarzları ile ilgili kültürel sebeplerle D-vitami gereksinmelerinin daha fazla olmasına ve belki de genetik faktörlere (vitamin D reseptör polimorfizmi) bağlanabilir. Bu nedenle al fakalsidolun günlük dozunun 0.5 mikrogram'dan fazla olmasının daha etkili olabileceği düşünüldü.

PMO da kemik mineral yoğunluğunu artırmada $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16,17, 18,19,20,22). Pouilles ve ark. PMO'lu kadınlarda 3 yıl süreyle yaptıkları çalışmada, günde 1 mikrogram $1-\alpha$ vit-D₃+kalsiyum(500 mg) ile spinal kemik yoğunluğunda artma olduğunu belirtmişlerdir (22). Yine, Orimo ve ark, yaptıkları randomize bir klinik çalışmada 1α -hidroksivitamin D₃ ile hem kortikal hem trabeküler kemik mineral yoğunluğunda artma meydana geldiğini göstermişlerdir (17).Yine başka bir çalışmada Kato ve ark. $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün hem bilateral ooforektomi sonrası kemik kaybını önlemede ve hem de ooforektomi sonrası düşük kemik kitlesini artırmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (23). Shiraki ve ark, ise yaptıkları randomize klinik çalışmada 1α -hidroksivitamin D₃ ile iki yıllık tedaviden sonra vertebra kırığı ris-

ki üzerine anlamlı etki saptamamışlardır (18). Al fakalsidol ve alendronat tedavisinin kombine kullanımına ait çalışma overiektomi yapılan farelerde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonrasında Ito ve arkadaşları alendronat ve al fakalsidol tedavilerinin birlikte kullanımlarının sinerjik etki göstererek kemik mineral yoğunluğunda artma oluştuğunu rapor etmişlerdir (24). Ayrıca kalsitriol ve alendronat kombine kullanımları ile ilgili yapılan çalışmalarda kombine tedavinin tek olarak kullanıma göre kemik mineral yoğunluğu ve kemik turnover üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir (25,26).

Çalışmamızda sadece alendronat alan grupta 1.yıl vertebra ve femur bölgesindeki kemik mineral yoğunluğundaki artış, 2.yıl daha az olmuştur. Bu durum daha önceki bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (5,6,9,10). Ancak kombine tedavide 2.yılın sonunda da kemik mineral yoğunluğunda belirgin artma gözlenmesi olumlu sinerjik etkiyi göstermiştir.

Al fakalsidolun optimal etkili dozları tartışmalıdır. PMO da al fakalsidolun etkili dozu 0.5 ve 1 mikrogram/gün arasında olarak kullanılmıştır (15,17). Tanizawa ve ark. ise kalça fraktürlerin önlenmesinde kullandıkları al fakalsidol dozu ortalama 0.84 mikrogram/gün olmuştur (13). Kato ve ark. ise cerrahi menopozlu kadınlarda optimal al fakalsidol dozunu 0.75 mikrogram/gün olarak kabul etmişlerdir (23).

Yüksek dozlarda kemik mineral yoğunluğu artmasına rağmen hiperkalsüri ve hiperkalsemi görülebilir (17,27).Çalışmamızda al fakalsidol tedavisine bağlı yan etki gözlenmedi. Bu ilacın yüksek dozda kullanılmamasına ve alınan kalsiyum dozunun da fazla olmamasına bağlanabilir.

Al fakalsidol grubunda, üriner deoksipiridinolin seviyesinde istatistiksel olmayan azalma, üriner kalsiyumunda da istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma meydana geldi. Al fakalsidol grubunda idrarda deoksipiridinolin seviyesinde azalma meydana gelmesi al fakalsidolun osteoklastik aktiviteyi azaltıcı etkisinin bir sonucu olarak yorumlandı. İdrar kalsiyumunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma ise D vitaminin, kalsiyumun barsaktan emilimini artırmamasına bağlandı. Francis ve ark. al fakalsidol ile osteoporoz tedavisinde (27) vertebral fraktürlü yaşlı kadınlarda kalsiyum absorpsiyonunda artma ile serum PTH (parathormon) ve serum alkalin fosfatase seviyelerinde azalma ilk 6 ayda rapor etmişlerdir. PMO'lu kadın hastalarda, barsakta kalsiyum absorpsiyonu azalmış olması genel olarak kabul edilmiştir (13).

Alendronat grubunda kemik döngüsü belirteçlerinde değişiklikler meydana gelmesi (6. ayda serum osteokalsin seviyesinde azalma, idrar deoksipiridinolin seviyesinde azalma, alendronat tedavisinin erken dönemde kemik rezorbsiyonunda baskılama ve artmış kemik döngüsünde de azalma meydana getirdiğinin biyokimyasal göstergeleridir. İdrar deoksipiridinolin seviyesinin alendronat tedavisinin 1.ayından itibaren azaldığı ve en düşük seviyeye 3 ve 6. aylarda ulaştığı bildirilmiştir (11). Alendronat+alfakalsidol grubunda idrar deoksipiridinolin seviyesinde azalma belirgindi. Bu kemik resorbsiyonunun etkili şekilde baskılandığını gösteren bir işaretti. Osteokalsin seviyesinde de azalma meydana gelmesi kemik döngüsünün azalmasını göstermekteydi. Ayrıca kombine tedavide üriner kalsiyum seviyesinin stabil kalması alfakalsidole bağlı barsaktan kalsiyum emilimindeki artışın özellikle alendronat tedavisinin osteoklastik aktiviteyi inhibe edici etkisiyle dengelendiğini düşündürmektedir. Alfakalsidolun yüksek dozlarda olabilecek yan etkisi olarak tanımlanan serum ve idrar kalsiyum yüksekliğide kombine tedavi ile ortadan kaldırılmış olur. Ayrıca, alfakalsidolun kemik mineral yoğunluğunu artırma üzerine daha etkili olabileceği yüksek dozlarda kullanımı mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Christian C. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl Jmed* 1992; 327: 620-7.
3. Cooper C. and Melton L.J. Epidemiology of osteoporosis. *Trens Endocrinol Metab.* 1992; 3: 224-229.
4. Francis RM. Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar. 1997 yılı değerlendirilmesi, *CTR* 1997; 58 (10): 656.
5. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med* 1995; 333: 1437-43.
6. Black DM, Cumming SR, Karp DB 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.
7. Cumming SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the *Fracture Intervention Trial. JAMA* 1998; 280 (24): 2077-8.
5. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med* 1995; 333: 1437-43.
6. Black DM, Cumming SR, Karp DB 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.
7. Cumming SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the *Fracture Intervention Trial. JAMA* 1998; 280 (24): 2077-8.
8. Pols HAP, Fesenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the *FO-SIT* study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461-8.
9. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, et al. The effects of short treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodelling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1399-406.
10. Adami S, Passeri M, Ortolani S et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995; 17: 383-90.
11. Chesnut CH III, MC Clong MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: effect of multiple dosages on bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52.
12. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25 dihydroxyvitamin D receptors. *Endocrinology* 1990; 126 (2): 1053.
13. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, Nishida S, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fractures: Retrospective

- study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 163-170.
14. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijgh WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-8.
 15. Shiraki M, Orimo H, Ito H, Akiguchi I et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D₃. 1 α -hydroxyvitamin D₃ and 1.24 dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol Jpn* 1985; 32: 305-315.
 16. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P. Treatment of osteoporosis with 1 α -hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand* 1980; 207: 221-4.
 17. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1 α -hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 376.
 18. Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K et al. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃ on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo, controlled, double-blind prospective study. *Endocrine J* 1996; 43: 211-220.
 19. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Metab* 1992; 10: 184-8.
 20. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto M, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 183-192.
 21. Bolognese M. Effective pharmacotherapeutic interventions for the prevention of hip fractures. *The Endocrinologist*. 2002; 12: 29-37.
 22. Pouilles J. M., F. Tremollieres, C. Ribot: Prevention of postmenopausal bone loss with 1 α -hydroxyvitamin D₃. A three year prospective study. *Clin. Rheumatol.* 11 (1992), 492-497.
 23. Kato T, Chen J T, Katase K, Hirai Y, Hasumi. Effect of 1 α -hydroxyvitamin D₃ on loss of bone mineral density immediately after artificial menopause. *Endocrine-Journal* 1997; 44(2): 299-304.
 24. Ito M, Takagi H, Azuma Y, Ohta T, Komoriya K: Effects of combined alendronate and 1 α -hydroxycholecalciferol treatment on bone in aged ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 1997; 7(2): 37.
 25. Nuti R, Martini G, Giovani S, Valenti R. Effect of treatment with calcitriol combined with low-dosage alendronate in involutional osteoporosis. *Clin Drug Invest.* 2000; 19 (1): 55-61.
 26. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Clin Drug Invest* 1998; 15 (3): 235-244.
 27. Francis RM, Boyle IT, Moniz C, Sutcliffe M, Davis BS. A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D₂ supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 284-90.

YAZIŞMA ADRESİ

Kadriye ÖNEŞ

Başakşehir 4. etap. 1. kısım. V1K-74. Klasik villa.

Küçükçekmece-İKİTELLİ/İSTANBUL

e-mail: kadriyeones@hotmail.com

Tel: 0.212.4872398