

PRİMER OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE SENTETİK İNSAN KALSİTONİNİN ETKİSİ

Dr. Zuhâl ERGÜNAY ALTAY*
Dr. Lale CERRAHOĞLU*
Dr. Adnan Okur**
Dr. Kazım ŞENEL*

ÖZET:

Primer osteoporoz tedavisinde sentetik insan kalsitoninin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmaya 40 primer osteoporozlu hasta alındı. Hastaların seçiminde sekonder osteoporoz klinik ve laboratuvar bulgularıyla ekarte edildi.

Bütün hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan (AKŞ, Ca, Alkalen Fosfataz) idrar (Ca ve Kreatinin) ve kantitatif kompute rize tomografi (QCT) yöntemi ile lomber 1. ve 3. vertebralarda ortalama kemik dansitesi ölçümü yapıldı.

Ayrıca bütün hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı derecesi ve fonksiyonel kapasite derecesi skorlaması yapıldı.

1. grup hastalara 20 seans yüzeysel sıcaklık ve egzersiz tedavisi uygulandı. 2. grup hastalara bu tedavilere ilaveten 6 ay süreyle sentetik insan kalsitonini (15 günde günde, bir kez, daha sonra haftada üç enjeksiyon) ve 1000 mg/gün Ca verildi.

Sonuç olarak, her iki grupta da fonksiyonel kapasite ve ağrı derecesinde tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Kan Ca, Alkalen fosfataz, idrar ve kreatinin değerlerinde ise anlamlı bir fark yoktu. QCT değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda büyüme döneminin sonunda en yüksek değerine ulaşan kemik kütlesi yaşla ilişkili olarak azalmaya başlar (1,3,4,10,15).

1. Ulusal Menapoz ve Osteoporoz Kongresinde Tebliğ Edilmiştir.

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı.

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı.

"The National Institutes of Health Consensus Conference" Primer osteoporozu, kemik kaybının bilinen diğer sebeplerinin olmaması koşulu ile kemik kitlesinin azalması olarak tarif etmiş ve yaşa bağlı olarak geliştiği belirtilmiştir (5,7,9,10,11,12).

Involusyonel Osteoporoz olarak da adlandırılan primer osteoporoz yaşarma olayına eşlik eden kemik dokusu kaybıdır (5,9,15).

Primer Osteoporozu, Tip I (Menopoz sonrası Osteoporoz) ve Tip II (Senil osteoporoz olarak iki gruba ayırmak mümkündür (5,15).

Osteoporoz tipleri arasında en sık karşılaşılan primer osteoporozdur ve çoğu zaman primer osteoporozda, klinik semptomların gelişmesinden önce asemptomatik dönem mevcuttur (8,13,14,19).

Primer osteoporoz erken tanı konulduğunda önlenabilir bir hastalıktır. Bu nedenle osteoporozun önlenmesi ve tedavisi çok önemlidir. Primer Osteoporozun tedavisinde kullanılan pek çok tedavi yöntemi vardır (3,14,19).

Antiresorptif ilaçlardan kalsitonin ve östrojen halen osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır (8,15,24).

Kalsitoninin menopozun ilk yılları sırasında trabeküler kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Ayrıca kırıklara bağlı akut ağrısı olan hastalarda etkili olduğu bilinmektedir (2,3,14).

Biz de çalışmamızda primer osteoporozu bulunan, hastalara, sentetik insan kalsitonini vererek, hastaların fonksiyonel kapasite ve ağrı derecelerine olan etkilerini araştırmak, kalsitoninin kemik mineral dansitesi üzerine olan etkilerini incelemek istedik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza primer osteoporoz tanısı konulan 40 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar klinik ve laboratuvar yöntemleriyle sekonder osteoporoz yönünden araştırıldı ve sekonder osteoporozu bulunan hastalar ekarte edildi. Bütün hastalara tedaviye başlamadan önce, fonksiyonel kapasite skorlaması yapıldı.

0. Ağrı yok.

1. Hafif ağrı eşliğinde tamamlandı. 2. Ağrı nedeni ile tamamlanamadı, 3. Ağrı nedeni ile olanaksız. Ve ağrı derecesi skorlaması;

0. Hiç ayrı yok.

1. Ayakta yürürken ağrı duyuluyor. 2. Otururken ağrı duyuluyor. 3. Yatakta istirahat durumunda ağrı duyuluyor. şeklinde skorlar verildi.

Hastaların kan örneklerinden, Ca, Akş ve alkalen fosfataz bakıldı.

Hastalara primer osteoporoz tanısı koymada kantitatif kompüterize tomografi yöntemi (QCT) seçildi. Çalışmamızda Toshiba TCT 600 XT III. jenerasyon bir ünite kullanıldı.

Single Energy Quantitative Computed Tomography (SE-QCT) işlemi için olgularda thorakal 12-Lomber 3 arasındaki 3 vertebra incelendi.

Her olguda 3 vertabradan elde edilen değerlerin ortalamaları alınarak olgunun kalsiyumu mgr/cm^3 olarak değerlendirildi. Bu değerler Genant'ın kadın ve erkek için verdiği tablolarda, yaşlara göre normal kemik kalsiyum değerleri ortalamasına göre karşılaştırılarak, olgularda osteoporoz olanlar çalışmaya alındı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı.

I. grup hastalara 20 seans yüzeyel sıcaklık ve egzersiz programı uygulandı.

II. grup hastalara, bu tedaviler yanında 15 gün süre ile hergün 100 Ü sentetik insan kalsitonini, daha sonra haftada 3 enjeksiyon olacak şekilde 6 ay süre ile verildi. Ayrıca bu gruptaki hastalara 1000 mgr/gün Ca preparatı oral olarak verildi.

Hastalar 6 ay sonra tekrar görülerek, fonkkiyonel kapasite, ağrı derecesi yönünden değerlendirildi. Laboratuvar bulguları (Ca, Alk. fosfataz), 24 st. idrarda (Ca, kreatinin) tekrarlandı.

Yine hastaların kemik mineral içeriği yönünden değerlendirilmesi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 40 hastanın 38'i kadın, 2'si erkekti. Yaş ortalamaları 66 idi.

Tablo 1'de her iki gruptaki hastalarımızın cinsiyet, yaş, fonksiyonel kapasite derecesi ve ağrı derecesi skorlaması değerleri verilmektedir.

Tablodan görüldüğü gibi, I. grupta yaş ortalaması 67.5 idi. En büyük hasta 85, en küçük hasta 46 yaşında idi.

II. grupta yaş ortalaması 64.5 idi. En büyük hasta 80, en küçük hasta 50 yaşında idi.

Tedavi sonrası fonksiyonel kapasite derecesi skoru ve ağrı derecesi skorundaki düzelme her iki grupta da anlamlı idi ($P<0.01$).

Tablo 1. (Yüzeyel Sıcaklık + Egzersiz) Grubu.

S.No.	Cinsiyet	Yaş	Fonks. Kapasite			Ağn		
			Derecesi		P	Derecesi		
			T.Ö.	T.S.			T.Ö.	T.S.
1	K	65	2	1	—	2	1	—
2	K	60	3	1	—	3	2	—
3	K	65	2	0	—	1	0	—
4	E	70	2	1	—	2	0	—
5	K	56	2	1	—	3	1	—
6	K	85	1	0	—	1	1	—
7	K	75	2	1	—	3	1	—
8	K	65	2	0	—	2	0	—
9	K	55	3	2	—	3	1	—
10	K	65	2	1	—	3	1	—
11	K	80	2	1	—	3	1	—
12	K	78	3	1	—	3	1	—
13	E	59	2	0	—	1	0	—
14	K	50	1	0	—	1	0	—
15	K	50	2	1	—	3	1	—
16	K	46	1	:	—	2	0	—
17	K	75	2	0	—	2	0	—
18	K	78	2	0	—	3	1	—
19	K	60	3	1	—	2	1	—
20	K	65	2	1	—	2	1	—
			P<0.01			P<0.01		

Tablo 2. (Yüzeyel Sıcaklık + Egzersiz + CT + Ca) Grubu.

S.No.	Cinsiyet	Yaş	Fonks. Kapasite Derecesi Skoru			Ağrı Derecesi Sku		
			T.Ö.	T.S.	P	T.Ö.	T.S.	
1	K	60	2	0	—	2	0	—
2	K	65	3	1	—	3	1	—
3	K	80	3	1	—	2	0	—
4	E	70	2	1	—	2	0	—
5	K	65	2	0	—	2	0	—
6	K	65	2	1	—	2	1	—
7	K	55	3	1	—	3	1	—
8	K	69	3	1	—	3	1	—
9	E	60	2	1	—	3	1	—
10	K	78	3	1	—	3	1	—
11	K	50	2	1	—	2	0	—
12	K	68	3	1	—	3	1	—
13	E	55	1	0	—	2	0	—
14	K	65	2	0	—	2	0	—
15	K	70	3	2	—	2	1	—
16	K	75	2	0	—	2	0	—
17	K	55	2	0	—	2	0	—
18	K	60	2	0	—	2	1	—
19	K	70	3	1	—	3	1	—
20	K	55	2	1	—	2	1	—
			P<0.01			P<0.01		

Tablo III'de her iki gruptaki serum Ca ve Alkalen fosfataz değerleri verilmiştir.

Tablo III. Her iki Gruptaki Serum Ca ve Alk. Fosfataz Ortalama Değerleri

	Serum Ca		Serum Alk. Fosf.		P
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
I Grup	9.155±2.1	9.650±2.30	24.5±10.5	23.45±11.2	>0.01
II. Grup	10.010±1.4	9.650±2.8	24.15±11.6	23.30±9.8	>0.01

Tabloda görüldüğü gibi, her iki grubun serum Ca ve alkalen fosfataz değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo IV'de her iki gruptaki 24 st. idrardaki Ca ve kreatinin ortalama değerleri verilmektedir.

Tablo IV. 24 st. İdrardaki Ca ve kreatinin ortalama değerleri

	Serum Ca		Serum Alk. Fosf.		P
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
I Grup	361±13.2	281±11.4	1022±20.8	680±10.7	P>0.01
II. Grup	312±11.8	266±10.6	871±19.2	886±9.6	P>0.01

Tabloda görüldüğü gibi her iki gruptaki 24 st.lik idrardaki Ca ve kreatinin değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.01).

Tablo V'de her iki gruptaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası Quantitatif komputarize tomografi değerleri ortalaması verilmektedir.

Tablo V. Her iki gruptaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası Quantitatif komputarize tomografi değerleri ortalaması.

	Kantitatif komputarize tomografi değerleri		P
	T.Ö.	T.S.	
I Grup	79.2±1.9	81.3±0.7	P>0.01
II. Grup	71.2±2.1	75.7±1.2	P>0.01

Tabloda görüldüğü gibi, her iki grupta da kemik mineral densitesindeki düzelme, istatistiksel olarak anlamsızdır. ($P>0.01$) Ancak aldığımız kemik mineral dansitesinde rakamsal artış vardı.

TARTIŞMA

Osteoporoz yaşlanmayla birlikte olan en önemli hastalıklardan biridir. Yaşam süreleri boyunca kadınlar trabeküler kemiklerinin % 50'sini ve kortikal kemiklerinin % 30'unu kaybederler, erkeklerde ise trabeküler kemik kaybı % 30 kortikal kemik kaybı ise % 20 oranındadır (10,13,15,19,23).

Trabeküler kemik spinal kolon ve uzun kemiklerin uçlarında yoğun olarak bulunur ve bu bölgeler osteoporotik fraktürlerin görüldüğü ana bölgelerdir (15,19).

Halen, osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için östrojen, kalsitonin ve kalsiyum tedavileri uygulanmaktadır (6,15,16,19).

Calcitonin osteoklastlar üzerine direkt olarak etki ederek, kemik resorbsiyonunu azaltır. Mikroskopik çalışmalarda, hormonun enjeksiyonundan 3 dk. sonra, kemik hücreleri üzerine etkisi gösterilmiştir (14).

Aloia ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, Calcitoninin kemikler üzerine olan etkisini, kemik mineral dansitesindeki artışla göstermiştir (2).

Reginster ve arkadaşları, 79 postmenopozal kadında bir yıllık calcitonin tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Dualfoton obsorbsiyometri ile kemik mineral dansitesinde calcitonin ve Ca olan grupta, sadece Ca alan gruba oranla artış tesbit etmişlerdir (18).

Roberto Civitelli ve arkadaşları, kalsitonin tedavisinin hem kısa süreli, hem de uzun süreli uygulamasının etkili olduğunu plasebo kontrollü çalışmada belirtmişlerdir ve kalsitonin tedavisi alan hastalarda kemik mineral dansitesinde artış kaydetmişlerdir (6).

Postmenopozal kemik kaybının östrojen replasmanı tedavisi ile önlenileceği belirtilmektedir (13,15,17,19).

Ancak östrojen tedavisi yan etkilerine ve östrojen tedavisine karşı olumsuz tavırlar nedeniyle tüm kadınlarda uygun değildir. Ayrıca çoğu kadın, menapozun başlangıcından 8-10 sene sonra östrojen tedavisine başlamasını uygun bulmamaktadır. Böylece Kalsitonin, östrojen tedavisini kabul etmeyen veya menapozdan sonraki yıllarda bir miktar ilerlemiş ancak ileri derecede osteoporozla ulaşmamış kadınlar için alternatif bir tedavi şekli olabilir (17,19).

Macintyre ve arkadaşları aynı düşünceden hareketle, çalışmaya aldıkları hastalara östrojen ve kalsitonin tedavisi uygulamışlardır ve quantitaif computerize tomografiyle kemik mineral dansitesi ölçümlerinde kalsitoninin, östrojen kadar etkili

olduğunu bildirmişlerdir (16).

Sonuç olarak, östrojen tedavisinin kontrendike olduğu veya östrojen tedavisini kabul etmeyen hastalarda postmenapozal kemik kaybını önlemede etkili olduğunu belirtmişlerdir (16).

Çalışmamızda, fonksiyonel kapasite ve ağrı derecesinde her iki grupta da olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak osteoporoz tedavisinde sadece ilaçların değil özellikle karın sırt ve bel kaslarını kuvvetlendirici egzersizlerin etkisini unutmamak gerekir (20,21,22).

Yine, alkalen fosfataz, Ca değerleri, ile idrar Ca ve kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda kemik mineral dansitesinde her iki grupta da artış oldu. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamsızdı. Bir çok kesitsel çalışma ve takip çalışması ağırlık taşıma pozisyonunda egzersiz ve kemik kitlesi arasında direkt ilişki olduğunu göstermektedir (19).

Overgaard ve arkadaşları kalsitonin tedavisinden sonra tedaviye bir süre ara vermişler ve çoğu araştırmada görülen "escape fenomeni"nden kaçınmak için 1 yıl süre ile tedavinin kesilmesini ve sonra tekrar başlanmasını vurgulamışlardır (17).

Yine aynı araştırmacılar intranasal kalsitoninle devamlı olmayan tedavinin saptanması osteoporozda yüksek kemik turnover olan riskli kadınlarda çevresel ve aksiyel iskeletin her ikisinde de kemikte net kazanç sağlayan etkisini göstermişlerdir (17).

Böylece primer osteoporoz tedavisinde kalsitonin tedavisinin etkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak kalsitonin kesildikten sonra kemik kaybı olup olmadığının ve kalsitonin tedavisinin süresinin bilinmesi gerekir.

SUMMARY

THE EFFECT OF SYNTHETIC HUMAN CALSITONIN OVER PRIMER OSTEOPOROS TREATMENT

The study aimed to investigate the effect of human synthetic calcitonin at primer osteoporoz treatment involved 40 patients with primer osteoporoz.

Seconder osteoporoz has been done away with clinical and laboratory findings in the hoosing of patients.

The measurments of blood (Aks, Ca, A Phs) urine (Ca, creatinine) and, bone density at first and third lombor vertebra, Using quantitative computerized-tomography, have been done to all patients before and after the treatment, in addition to this, the degree of pain and functional capacity test have been given to all patients before and after the treatment.

Superficial heat and exercise treatment have been applied to first group patients. In addition to this treatment, second group patients have received synthetic calcitonin. (Once every 15 days, then 3 injections per week) and 1000 mgr/day calcium.

As a result, in both group, functional capacity and degree of pain before and after treatment have showed statically signifiant results. The values of blood Ca, Alk, Phosphate and urine were, howover, not significant.

Statistically significant values of QCT have not been found as well.

KAYNAKLAR

1. Albright J,A. Skinne H,C,W, Bone Structural organization and Remodeling Dynamics The Scientific Basis of Orthopaedics. Ed. by. Albright J.A: 161-163 California 1987.
2. Aloia John F., Yaswani A., Kapoor Anoop, Yeh J,K., Cohn H. Standon. "Treatment of Osteoporosis With Calcitonin, with and without Growth Hormone, Metabolism, Vol: 34 No: 2. 124-128, 1985.
3. Avioli L,V: Osteoporoz ve Kalsitonin tedavisi. Yeni bir boyut. Grune and Stratton Newyork, London 1983.
4. Banjour J,P; Heintz G., Buehs B, Slasmon P., Rizzdi R: Critical years and staves of Puberty for spinal and Femoral Bone Mass Accumulation During adolescence.
5. Borth R,W, Lane J,M.: Osteoporosis Orth. Clinc. of North America Vol: 19, No: 4, 845-856, 1988.
6. Civitelli, R., Connelli S., Zacchei F., et all. "Bone Turnover in Postmenopausal osteoporosis Effect of Calcitonin Treatment. J. Clin. Invest Vol: 82 1268-1274, 1988.
7. Consensus Conference: Jama Vol: 252, No: 6 799-802 August: 10-1984.
8. Consensus Development conference: Conference Report; Prophylaxis and Treatment of osteoporosis, Osteoporosis International I: 114-117, 1991.
9. Courpron P: Bone Tissue Mechanism undurlying Osteoporoses Orthepe-dic Clinies of North America Vol: 12 No: 3, 513-545, July, 1981.
10. Evons, A,R., Morel G,M.: Lancaster EK, Kos S, Evans M., Wrony S.X.P: Bone Moss is Low in Relatives of Osteoporotic Patients annaly of int. Med. 109, 870-873, 1988.

11. Gennant, H.K.: Quantitative Bone Mineral Analysis. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Ed. by Resnick, D., Second edition 1999-2020 W.B., Saunders, Company, Philadelphia 1988.

12. Hansen, M.A. Overgaard K, Riggs BL.: Christiansen C: Potentilla Risk Factors for Development of Postmenopausal osteoporosis Examined Over a 12-years period. *osteoporosis International* 1: 95-102, 1991.

13. Heaney P.R., Recker R.R, Saville P.D., "Menopausal Changes in bone remodeling" *J. Lab. Clin. Med.* Vol: 92, Number: 6, 964-970, 1978.

14. Jowsey J. Riggs BL, Kelly Patrick J and Hoffman David L; "Calcium and Salmon Calcitonin in Treatment of Osteoporosis" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol: 47, No: 3, 633-649, 1978.

15. Kaplan F.S: Osteoporosis: Pathophysiology and Prevention, *Clinical Symposia*. 39, no: 1, 1987.

16. Macintyre I, Stevenson J.C, Whiteod M.I., Wimalawansa S.J; et all. "Calcitonin for prevention of Postmenopausal Bone Loss." *The Lancet*, 900-901, 1988.

17. Overgaard K., Hansen M.A., Nielsen V, H., et all. Discontinuous Calcitonin Treatment of Established Osteoporosis-Effects of withdrawal of Treatment. *The American Journal of Medicine* Vol: 89, 1-6, 1990.

18. Reginster J, Y, Denis, D., Albelrt A., Deroisy R., Lecort M.P., Fontaine M.A., Lombelin P., Franchimont P., 1. Year Controlled Randomised Trial of Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss By Intranasal Calcitonin *The Lancet Ltd.*, (1481-1483), 1987.

19. Riggs B.L. and Melton L.J: The Prevention and Treatment of osteoporosis *N. Engl. J. Med.*, 327 (9): 620-627, 1992.

20. Sanders M., Albright J.A.: Bone Age-Related Changes and Osteoporosis. *The Scientific Basis of Orthopaedics* Ed. by Albright J.A.: 267-288, California, 1987.

21. Sinaki M., Mikkelsen B.A.: Postmenopausal Spinal Osteoporosis : Flexion Versus Extension Exercises. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 65: 593-596. October-1984.

22. Sinaki M.: Exercise and Osteoporosis *Arch. Phys. Med. Rehab.* Vol: 70, 220-229, 1989.

23. Smith R.: Exercise and Osteoporosis. *British Med.* April Vol.: 290: 1163-1164, 1985.

24. Weinerman, S.A., Backman R.J.: Medical Therapy of Osteoporosis. *The Orth. Clin of North America* Vol: 21 109-123, 1990.