

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON POLİKLİNİĞİNDE ANTIÖSTEOPOROTİK İLAÇ TERCİHLERİ

Veysel DELEN*

Doç. Dr. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa,
veyseldelen@gmail.com, 0000-0002-8152-4628

Remziye AKÇALI

Uzm. Dr. Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa,
fremziye@gmail.com, 0009-0005-9119-6559

ÖZET

Osteoporoz (OP) kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve düşük kemik kütlesi düşük kemik kütlesinde azalma sonucu kemikte kırılabilirlikte artma ve kırık oluşma ihtimalinin yükselmesi karakterize olan sistemik bir hastalıktır. Harran Üniversite Hastanesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümünde gerçekleştirilen bu çalışmada, polikliniğimize Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarih aralığında başvuru yapan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar cinsiyete ve yaş gruplarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların kullandıkları ilaç tedavileri cinsiyet ve yaş gruplarına göre değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada da en sık oral bifosfonatlar rapor edildi. Alendronat ise hem erkekler de hem de kadınlarda en sık raporlanan ilaç oldu. OP hem bireyleri hem de bütün toplumu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Bu yüzden toplumdaki her birey OP hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, antiosteoporotik ilaç, bifosfonatlar, denosumab.

ANTIÖSTEOPOROSIC DRUG PREFERENCES IN PHYSICAL MEDICINE and REHABILITATION POLYCLINICS

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a systemic disease characterized by deterioration in the microstructure of bone tissue and low bone mass, resulting in increased bone fragility and increased likelihood of fracture. In this study conducted in the physical medicine and rehabilitation department of Harran University Hospital, the files of patients who applied to our outpatient clinic between January 2022 and January 2023 were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups according to gender and age groups. The drug treatments received by the patients were evaluated according to gender and age groups. In our study, oral bisphosphonates were the most frequently reported, followed by denosumab. Alendronate was the most frequently reported drug in both men and women. OP is an important health problem that concerns both individuals and the entire society. Therefore, every individual in society should be informed about OP.

Keywords: Osteoporosis, antiosteoporotic drug, bisphosphonates, denosumab.

* Sorumlu Yazar

**Bu çalışma daha önce 12-14 Haziran 2023 tarihlerinde gerçekleşen OSTEOAKADEMİ 2023 Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

1. GİRİŞ:

Osteoporoz (OP) kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve düşük kemik kütlesi düşük kemik kütlesinde azalma sonucu kemikte kırılmalarda artma ve kırık oluşma ihtimalinin yükselmesi karakterize olan sistemik bir hastalıktır. Dünya çapında 200 milyondan fazla insanın OP'dan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. OP 50 yaş üstü veya menopoz sonrası kadınlarda hastalığa yakalanma olasılığı erkeklerden dört kat daha fazladır. OP her yıl dünya çapında 8,9 milyondan fazla kırığa neden olmakta ve yıllık 10 milyar dolardan fazla maliyete yol açmaktadır OP yaş, etiyoloji, tutulan kemik dokusu, lokalizasyon ve histolojik görünüm gibi çeşitli etkenlere göre sınıflandırılabilir. Etiyolojik faktörlere göre OP; primer ve sekonder OP olarak ikiye ayrılır. Primer OP'a neden olabilecek bilinen bir hastalık yokken, sekonder OP'un altında yatan birçok hastalık veya neden olabilir (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanı sınıflandırmasına göre OP, kalça veya lomber omurgada kemik minarel yoğunluğu (KMY) genç yetişkin referans popülasyonunun ortalama KMY'sine göre (T-skoru) -2,5 standart sapmadan (SD) eşit veya az olması ile tanımlanır. Normal KMY, -1.0 veya daha yüksek T-skoru olarak tanımlanır. Eğer KMY, -1.0 ile -2.5 arasındaki bir T-skoru ise osteopeni veya düşük kemik kütlesi olarak tanımlanır. Diğer metabolik kemik bozukluklarının yokluğunda kırılmalarda kırıklar öyküsü de OP'u tanımlar (4,5).

Epidemiyolojik çalışmalarda OP meydana gelmesine neden olan bir çok risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. MEDOS çalışmasında OP gelişmesi için düşük kemik kütlesine sahip olması, doğurganlık döneminin kısa olması, fiziksel aktivitenin düşük olması, diyetle kalsiyumun az alınması ve güneş ışığının eksikliği gibi risk faktörleri bulunmuştur. . Bu risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilirken (sedanter yaşam tarzı, beslenme, sigara, alkol, ilaç, kahve tüketimi) bazıları ise değiştirilemez (cinsiyet, yaş, etnik köken, genetik) (3,6,7).

Hastalığın hem önlenmesi hem de tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gerekir. OP tedavisinin planlanmasında kemik kütlesinin korunması, ağrısı şikayetinin azaltılması ve yeni kırık sıklığının azaltılması esastır. Amerika Birleşik Devletleri'nde OP tedavisi açısından Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan farmakolojik ilaç tedavisi listesinde bifosfanatlar (alendronat, ibandronat, risedronat, zoledronik asit), denosumab, teriparatid, kalsitonin, östrojen ve seçici reseptör modülatörleri- SERM (raloksifen) yer almaktadır. OP tedavisinde farmakolojik yaklaşımlara ek olarak ilaç dışı yöntemler, kalsiyumdan zengin bir diyet ve özellikle bireye uygun bir egzersiz programı tedavi stratejilerine mutlaka dahil edilmelidir. (8,9,10).

Amaç: Bu çalışmamızda Harran Üniversite Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) kliniğinde OP tanısı alıp tedavi için ilaç raporlanan hastaların, aldıkları OP ilaç rapor içeriğini ve demografik özelliklerini retrospektif bir şekilde incelemeyi amaçladık.

2. GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışma Harran Üniversite Hastanesi FTR bölümünde gerçekleştirildi. Çalışmaya 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında polikliniğimize başvurup sistem üzerinden rapor yazılan toplam 1550 hasta dosyası geriye dönük olarak gözden geçirildi. Bu olgulardan Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DXA) ile lomber ve femur bölgelerinde yapılan KMY ölçümlerinde OP veya osteopeni tanı kriterlerini karşılayan ve tedavi için ilaç raporlanan 412 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca hastaların yaşları ve cinsiyetleri gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastalar cinsiyete göre iki

gruba ayrıldı. Yaş grubu açısından hastalar 18-64 yaş (erişkin yaş grubu) ve ≥ 65 yaş (geriatrik yaş grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların aldıkları ilaç tedavileri cinsiyet ve yaş gruplarına göre detaylı bir şekilde retrospektif olarak değerlendirildi.

Harran Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan çalışmamız için 06.03.2023 tarihli ve HRÜ/23-04-21 karar numarasıyla etik onay alındı. Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm parametreler SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows version 22.0 SPSS, Chicago, IL, USA) programına kaydedilerek analiz edildi. Tüm analizler tanımlayıcıydı. Kategorik veriler hasta sayısı ve yüzdesine göre verilirken, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Sonuç analizleri genel düzeyde gerçekleştirilip cinsiyete ve yaşa göre gruplandırıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 350'si (%85) kadın ve 62'si (%15) erkek olmak üzere toplamda 412 kişi olarak saptandı. Olguların yaşı minimum 21 ve maksimum 98 olmak üzere yaş ortalaması 63.28 ± 12 olarak saptandı. Hastaları yaş grupları açısından 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayırdık. Birinci gruptaki <65 yaş altına olan kişi sayısı 221 (%53,6) ve ikinci gruptaki ≥ 65 üzeri olan kişi sayısı 191 (%46,4) olarak gözlemlendi. Cinsiyet açısından grupları değerlendirdiğimizde hem erkeklerde hem de kadınlarda 18-64 yaş (erişkin yaş grubu) ve ≥ 65 yaş (geriatrik yaş grubu) arasında birbirine yakın değerlerde hasta sayıları olduğu gözlemlendi. Hastaların demografik özellikleri ve yaş gruplarının karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

CİNSİYET		YAŞ GRUBU		TOPLAM
		<65	≥ 65	
ERKEK	n	32	30	62
	%	51,6	48,4	100,0
KADIN	n	189	161	350
	%	54,0	46,0	100,0
TOPLAM	n	221	191	412
	%	53,6	46,4	100,0

Hastalara yazılan antiosteoporetik ilaç raporlarına cinsiyet açısından bakıldığında hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık bifosfanatlar ile kalsiyum + D vitamini, ikinci sıklıkta sadece kalsiyum + D vitamini ve üçüncü sıklıkta ise denosumab ile kalsiyum + D vitamini etkenli ilaçların raporlandığı görüldü. Bifosfanat grubu ilaçlardan en sık yazılan etken madde olarakta hem erkeklerde hem de kadınlarda alendronat olduğu gözlemlendi. Hastalarda cinsiyete göre raporlanan antiosteoporotik ilaç tercihleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastalara Raporlanan Antiosteoporotik İlaç Tercihleri

CİNSİYET	RAPORLU İLAÇ						
	Alendronat	İbandronik Asit	Zolendronik Asit	Denosumab	Kalsiyum+ D Vitamini	TOPLAM	
ERKEK	n	33	0	5	7	17	62
	%	53,2	0,0	8,1	11,3	27,4	100,0
KADIN	n	150	53	9	49	89	350
	%	42,9	15,1	2,6	14,0	25,4	100,0
TOPLAM	n	183	53	14	56	106	412
	%	44,4	12,9	3,4	13,6	25,7	100,0

Hastalara yazılan antiosteoporotik ilaç raporları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde hem 18-64 yaş (erişkin yaş grubu) hem de ≥ 65 yaş (geriatrik yaş grubu) üzerindeki grupta en sık bifosfanatlar ile kalsiyum + D vitamini, ikinci sıklıkta sadece kalsiyum + D vitamini ve üçüncü sıklıkta ise denosumab ile kalsiyum + D vitamini etkenli ilaçların raporlandığı görüldü. Yaş gruplarında da bifosfanat grubu ilaçlardan da yine en sık yazılan etken madde olarak alendronat olduğu gözlemlendi. Hastalarda yaş gruplarına göre raporlanan antiosteoporotik ilaç tercihleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Yaş Grubuna Göre Raporlanan Antiosteoporotik İlaç Tercihleri

YAŞ GRUBU	RAPORLU İLAÇ						
	Alendronat	İbandronik Asit	Zolendronik Asit	Denosumab	Kalsiyum+ D Vitamini	TOPLAM	
<65 YAŞ	n	101	16	8	24	72	221
	%	45,7	7,2	3,6	10,9	32,6	100,0
≥ 65 YAŞ	n	82	37	6	32	34	191
	%	42,9	19,4	3,1	16,8	17,8	100,0
TOPLAM	n	183	53	14	56	106	412
	%	44,4	12,9	3,4	13,6	25,7	100,0

4. TARTIŞMA

OP, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik mimarisinin bozulmasıyla oluşan, dolayısıyla kırık riskini önemli oranda artıran bir iskelet hastalığıdır. OP'nin en sık görülen şekli idiyoPATİKTİR. Ayrıca, OP sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Bunlar çeşitli hastalıklar (Cushing sendromu, hipertiroidizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus vb.) ve bunlarla ilişkili ilaç tedavileri (glukokortikoidler, tiroid yönetim tedavisi, antidepresanlar, antikonvülzanlar, antikoagülanlar, diüretikler vb.) olabilir (11).

Avrupa'da en sık kullanılan ajanlar raloksifen, bifosfonatlardan alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit, paratiroid hormonundan türetilen ajanlar ve denosumab'dır. Hepsinin vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Bazı ajanların özellikle kalçada kırık riskini azalttığı ve bunun dışında vertebra dışı kırık riskini de azalttığı gösterilmiştir (12,13). Yaptığımız çalışmada hastalara raporlanan ilaçlardan denosumab ve bifosfonatlardan alendronat, ibandronat ve zoledronik asit tercih edildiği görülmüştür.

Romozozumab, kemik oluşumunu uyaran ve rezorpsiyonu engelleyen bir anti-sklerostin monoklonal antikorudur. Romozozumab, 1 yıl boyunca aylık deri altı enjeksiyonlar halinde verilir. Başa baş çalışmalar, anabolik ajanların daha büyük kırık önleyici etkinliğe sahip olduğunu ve kemik yoğunluğunda anti-rezorptif ilaçlardan daha büyük artışlar ürettiğini göstermektedir (14). Bizim yaptığımız çalışma sürecinde bu ilaç henüz ülkemizde tedavide kullanılmadığı için raporlanan ilaçlarda romozozumab etkeni yoktu.

Daha önce 2019 yılında Yunanistanda yapılan bir çalışmada; toplam yetişkin nüfusunun %3,3'üne denk gelen 8.641.341 kişiden 288.983'ü en az bir anti-osteoporotik reçete edilmişti. (Sırasıyla kadınlar ve erkekler için %6,0 ve %0,36). Anti-osteoporotik tedavinin yaygınlığı yaşla birlikte artmış, 50 yaşından küçüklerde %0,15'ten 70 yaşından büyüklerde %8,6'ya çıkmıştır. Oral bifosfonatlar daha sık reçete edilmiştir (%58,8), bunu denosumab takip etmiştir (%39,4). Alendronat erkeklerde ve 60 yaşından küçük kişilerde daha sık reçete edilmiştir. Denosumab kadınlarda ve 60 yaşından büyük kişilerde daha sık reçete edilmiştir. Seçici östrojen reseptör modülatörleri, teriparatid ve parenteral bifosfonatlar tüm reçetelerin sırasıyla %1,1, %1,0 ve %0,02'sini oluşturmuştur (15). Yaptığımız çalışmada da en sık oral bifosfanatlar rapor edildi ve bunu denosumab takip etti. Alendronat ise hem erkekler de hem de kadınlarda en sık raporlanan ilaç oldu. Erkeklerde denosumab ikinci sıklıkta reçete edilmişken kadınlarda ise ikinci sıklıkta ibandronik asit reçete edildi. Çalışmamızda 65 yaş altındakilerde en sık alendronat ikinci sıklıkta denosumab reçete edildi. Hastalarda 65 yaş ve üzerinde yazılan reçetelerde yine alendronat en sık olup ikinci sıklıkta ise ibandronik asit olarak görüldü. Bizim yaptığımız çalışma döneminde denosumab ilaç raporlanması için ek kriterlerin gelmesi ilaç yazma endikasyonunu azaltmış olabilir.

Kısıtlılık

Bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardı. Her şeyden önce, bu retrospektif bir çalışmaydı. Veri kaybı sorunları nedeniyle retrospektif çalışmalarda veri edinimi zor olabilse de bir yıllık süre boyunca hastaların ilaç kullanımına ilişkin verileri başarıyla elde ettik. İkinci olarak, bu tek merkezli bir çalışmaydı, bu nedenle bulgularımız bölgenin ve ülkenin tamamına genelleştirilemez.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Her yıl tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de OP'a bağlı kırıklar gelişmekte ve birçok kişi bu sonuçlardan etkilenmektedir. Pek çok insan kırıklara bağlı olarak önemli derecede ağrı ve sakatlık yaşamakta, bundan dolayıda başkalarına bağımlı hale gelmektedir. Bunun yanında hastalara osteoporoz için harcanan tedavi giderleri de ülke ekonomisini olumsuz yönde etkilemektedir. OP,

sadece kişileri değil tüm toplumu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Bu yüzden toplumdaki her birey OP hakkında bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gao L, Zhang SQ. Antiosteoporosis Effects, Pharmacokinetics, and Drug Delivery Systems of Icaritin: Advances and Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Mar 24;15(4):397. doi: 10.3390/ph15040397. PMID: 35455393; PMCID: PMC9032325.
2. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardıçoğlu Ö. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğimize Başvuran Hastalarda Osteoporoz İnsidansı. *Turk J Osteoporos*. 2011 Apr;17(1):0-0.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Baskı Tarihi: Temmuz 2022. ISBN:978-605-66410-6-0.
4. Arceo-Mendoza RM, Camacho P. Prediction of fracture risk in patients with osteoporosis: a brief review. *Womens Health (Lond)*. 2015 Jul;11(4):477-82.
5. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359(9321), 1929–1936 (2002).
6. Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clin Rheumatol*. 1991;10:49-53.
7. Arden NK. Risk factors for osteoporosis. In: Arden NK, Spector TD (eds). *Osteoporosis Illustrated, Current Medical Literature*, London 1999:36-50.
8. Çalışkan A, İnanıcı F, Karahan S, Doğan A, Kutsal YG, Özdemir O, Hizmetli S, Kamanlı A, Kuran B, Öncel S, Sarıkaya S, Savaş S, Şenel K, Uğurlu H, Yazgan P. Fiziatristlerin Antiosteoporotik İlaç Tercihleri: Çok Merkezli Tanımlayıcı Araştırma. *Turk J Osteoporos*. 2012 Aug;18(2):0-0. doi:10.4274/tod.63634.
9. Breuil V. Precautions before starting a treatment for osteoporosis. *Rev Prat* 2012;62:204-8.
10. National Osteoporosis Foundation. *The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. 2012.
11. Aypak C, Bircan MA, Özdemir A. Anti-osteoporotic Drug Utilization Rates for Secondary Prevention Among Patients with Osteoporotic Fractures. *Rambam Maimonides Med J*. 2022 Jul 31;13(3):e0017. doi: 10.5041/RMMJ.10473. PMID: 35701156; PMCID: PMC9345764.
12. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):209. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr;31(4):801. doi: 10.1007/s00198-020-05303-5. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
13. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC (2017) Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 28:3289–3300.
14. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5. Erratum in: *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):732. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01644-0. PMID: 35279261.
15. Yavropoulou MP, Makras P, Athanasakis K, Bournia VK, Mathioudakis K, Tsolakidis A, Kassi E, Kaltsas G, Mitrou P, Sfikakis PP. Prevalence and patterns of anti-osteoporotic drug use based on 2019 real-world nationwide data in Greece. *Arch Osteoporos*. 2022 Jun 28;17(1):86. doi: 10.1007/s11657-022-01126-5. PMID: 35761110.