

## Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Osteoporoz

### Osteoporosis in Patients with Spinal Cord Injury

Duygu GELER KÜLCÜ

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Özet

Omurilik yaralanması sonrası, patolojik kırıklara neden olabilen kemik kaybı ve osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Başlangıçtan kısa bir süre sonra kemik degradasyonunda dramatik bir artma ve osteoblastik aktivitede azalma olmaktadır. Omurilik yaralanmalı hastalarda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen; yaş, cinsiyet, yaralanma seviyesi, yaralanma üzerinden geçen süre, lezyonun komplet olup olmaması, hormon seviyeleri, ambulasyon düzeyi, spastisite ve uygulanan rehabilitasyon programları gibi birçok etken bulunmaktadır. Omurilik yaralanmalı hastalarda kemik kaybına sebep olan faktörler ve kemik kaybının nasıl önlenebileceğine yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu derlemede, yapılan araştırmaların sonuçları gözden geçirilmiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:118-20.*

**Anahtar Kelimeler:** Omurilik yaralanması, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu

#### Summary

It is well known that bone demineralization and osteoporosis occur in spinal cord-injured patients which may lead to pathologic fractures. There is a dramatic increase in bone degradation after a short time from the beginning and a decrease in osteoblastic activity. Many factors may effect bone mineral density in spinal cord-injured patients such as age, sex, level of injury, time since injury, lesion completeness, hormonal status, ambulatory status, spasticity, and rehabilitative interventions. Recent studies have investigated the factors effecting bone mineral density in spinal cord-injured patients as well as the prevention of osteoporosis. In this paper, the results of these studies were reviewed. *Turk J Phys Med Rehab 2007;53:1198-20.*

**Key Words:** Spinal cord injury, osteoporosis, bone mineral density

Omurilik yaralanması (OY) olan hastalarda kemik kaybı ve osteoporoz gelişmekte, bunun sonucunda patolojik kırıklar görülebilmektedir. Kırık riski %5-20 olarak saptanmış olup (1), en yaygın kemik kaybı alanı distal femur suprakondiler bölgesidir (2). OY sonrası, özellikle yaralanma seviyesi altında, kemik kaybı hızlanmakta, kemik yapımı yavaşlamaktadır. OY'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkileyen; yaş, cinsiyet, yaralanma seviyesi, yaralanma üzerinden geçen süre, lezyonun komplet olup olmaması, hormon seviyeleri, ambulasyon düzeyi, spastisite ve uygulanan rehabilitasyon programları gibi birçok etken bulunmaktadır (3).

Demineralizasyon paraplejik hastalarda alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde başlamakta ve proksimalden distale doğru artmaktadır (4). Kas kontraksiyonu, ağırlık taşıma kemik üzerinde stres uygulayarak kemik mineral içeriğini korumaktadır. Örneğin, erken ayağa kaldırma immobilizasyona bağlı gelişen hiperkalsemi ve demineralizasyonun şiddetini azaltmaktadır (5,6). Biering

ve ark. (7) kalçalarını hareket ettirebilen hastalarda femur KMY'yi daha az azalmış olarak bulmuşlardır. OY'li hastalarda istemli kas kasılmasındaki eksikliğin demineralizasyon üzerine etkisini belirlemek amacıyla Vlychou ve ark. (8) komplet ve inkomplet yaralanmalı hastaları karşılaştırmışlar, fakat çalışmalarında iki grup arasında KMY değerleri arasında fark gösterememişlerdir.

İmmobilizasyon yaralanma seviyesi altında gelişen osteoporozda çok önemli bir etkidir, ancak tek faktör değildir (9). OY'li hastalarda kemik demineralizasyonunda meydana gelen olayların normal kişilerde uzamış yatak istirahati sonrası oluşan demineralizasyondan farklı olduğu öne sürülmektedir. Sadece immobilizasyona bağlı osteoporozu olan hastalar tamamen ya da tama yakın düzelerken aynı durum OY'li hastalar için söz konusu değildir (10,11). Ambule olabilen hastaların bile KMY değerleri yatak istirahati dönemi uzamış hastaların KMY değerlerinden daha düşük bulunmuş olması iskelet üzerine immobilizasyondan bağımsız faktörlerin varlığını düşündürmektedir (9).

Azalan kan akımı, doku asidozu, venöz staz, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin oluşmasında etkilidirler (9). Artmış alkalin fosfataz, hidroksiprolin atılımı, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi metabolik bozukluklar, paratiroid hormon seviyesindeki değişimler, glukokortikoid ve kalsitonin kullanımı, otonom sinir sistemindeki modifikasyonlara ikincil nörovasküler değişiklikler, insülin benzeri büyüme faktörü'ne (ILGF-1) direnç gibi faktörler de OY'li hastalarda görülen kemik demineralizasyonda rol oynamaktadır (12,13).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı tenis oyuncularının dominant kollarında KMY değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin sportif aktivite sırasında üst ekstremiteye binen mekanik stres olduğu düşünülmüştür (14). Aynı şekilde, uzun süredir paraplejik olan hastaların üst ekstremitelerde KMY değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (14). Üst ekstremitelerde KMY değerleri tetraplejiklerle karşılaştırıldığında paraplejik hastalarda korunduğu hatta daha yüksek olduğu bilinmektedir (15). Goemaere ve ark. (16) tekerlekli sandalye kullanımının OY'li hastalarda önkol KMY değerlerini arttırdığını göstermişlerdir.

OY'li hastalarda distal femur ve proksimal tibia femur boyundan daha fazla kayıp meydana gelmekte bununla beraber lomber vertebra genel olarak kemik kaybından korunmaktadır. Lomber bölgenin kemik kaybından korunması oturmaya bağlı olan gravitasyonel yüklenmeye bağlanmaktadır (17-19). Tekerlekli sandalye kullanımı ağırlık yükleyerek omurilikteki osteoblastik aktiviteyi uyarmaktadır. Diğer yandan alt ekstremitelerde yük binmediğinden demineralizasyon oluşmaktadır (12,20). Modlesky ve ark. (21) OY'li erkek hastalarda proksimal tibia ve distal femurda trabeküler kemik mikromimarisini manyetik rezonans görüntüleme ile incelemişler, belirgin şekilde bozulduğunu saptamışlardır.

Bu bulgular göstermektedir ki, yüklenme ile ilişkili ambulasyon ve fiziksel fonksiyon hem trabeküler dokuyu hem de kemik mineral yoğunluğunu sağlamada kritik öneme sahiptir. OY ardından fiziksel fonksiyonun azalması trabeküler kemik mikromimarisinin degradasyonuna yol açmaktadır. Kemik üzerine binen yükün büyüklüğü mineralizasyon ve yapısal dokuyu güçlendirmektedir (22). Ayakta durma, düşük seviyeli fiziksel aktivite sırasında oluşan iskelet kası kontraksiyonları gibi yüksek frekanslı, düşük magnitudü uyarılar trabeküler kemik yapısının primer belirleyicileri olabilirler (23,24). Ayakta durma gibi yerçekimine karşı olan hareketler intramedüller sıvı basıncını arttırarak kemik mineralizasyonunu sağlamada uyarıcı olabilir (25). Artmış intramedüller kan basıncının kemik mineralizasyonu üzerine olumsuz etkisi vardır (26).

Tersine bazı çalışmalar ambulasyon seviyesi, uzun bacak cihazı ile ayakta durma veya yürüme gibi aktivitelerin tek başına KMY değerlerini arttırmadığını ve osteoporozu önlemediği sonucuna varmışlardır (2,5,7,13,20,27-29). Rindova ve ark. (30) ayakta durma egzersiz sürelerinin gün sayısı olarak değil, günlük dakika sayısı olarak kaydedildiği takdirde, aksiyal yüklenmenin KMY üzerine gerçek etkisinin gösterebileceğini savunmuştur.

Nörolojik lezyon seviyesinin OY'li hastalarda osteoporoz gelişmesinde önemli rol oynadığı birçok çalışma ile desteklenmiştir (7,9,10,27,30-32). Demulder ve ark. (33) yaralanma seviyesi altında lokal üretimi artıran IL-6'ya bağlı olarak osteoklast benzeri hücre oluşumunda artış gözlemlenmiştir. Bergman ve ark. (34) kalsitonin geni ilişkili peptid gibi nöropeptitlerin lokal salınımının OY'de artan kemik kaybına sebep olduğunu düşünmüşlerdir.

Sempatik sinir sisteminin deafferentasyonu kemik içinde, özellikle kapiller yatakta venöz staza yol açan, intravenöz şantlara neden olmaktadır. Lezyon altında gelişen vazomotor bozukluğa bağlı olarak lokal vaskülarizasyonda artışa yol açan ikincil bir intramedüller staz da olmaktadır. Bu faktörler, endosteal alanda lokal modifikasyona yol açarak kemik kaybında rol oynamaktadırlar. Gaz değişiminin azalması ile kemiğe kandan besin maddelerin geçişindeki azalma, lokal artmış basıncın da etkisiyle mezankimal hücrelerin osteoklast hücrelerine değişimine neden olmaktadır (5).

Bazı çalışmalarda yaralanma sonrası erken evrede kemik yıkımı belirleyici düzeylerinin dramatik bir şekilde yükseldiği, aksine kemik yapım belirleyici düzeylerinde ise değişim olmadığı gösterilmiştir (1,35-37). Kemik kaybı OY sonrası ilk aylarda hızla artmakta, kemik yapım ve yıkım arasındaki denge sağlanana kadar yaklaşık iki yıl devam etmektedir. Mekanik yüklenmede azalma osteoklast üzerindeki inhibitör kontrolü baskılayarak kemik kaybını hızlandırmakta ve kemik yapım hızı, artmış kemik yıkımına uyum sağlayamamaktadır (38). Uzun dönemde osteoporoz sıklığı normal popülasyona benzer seviyelerde görülmektedir (5,8).

OY sonrası gelişen osteoporozu önlemede koruyucu önlemlere yaralanma sonrası ilk bir yıl içinde başlanması gerektiği savunulmaktadır. KMY değerleri osteoporoz sınırındaysa, 1. yıldan önce tedaviye başlanması önerilmektedir. (39).

Yapılan çalışmaların ışığı altında bu hastalar mümkün olan en kısa sürede fonksiyonel/nöromusküler elektrik stimülasyonu, ergonometri bisikleti gibi uygulamaları da içeren rehabilitasyon programına alınmalıdır.

OY sonrası gelişen osteoporozun kabul edilmiş standart bir tedavisi yoktur. Beslenme bozukluklarının düzeltilmesiyle birlikte kalsiyum, D vitamini kullanımı önerilebilir. Hızlı kemik döngüsü olan diğer hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış olan kalsitonin ve üçüncü jenerasyon bifosfonatları içeren antirezorptif tedaviler umut verici tedavi alternatifleridir (40).

## Kaynaklar

1. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415-22.
2. Leslie WD, Nance PW. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:960-4.
3. Clasey JL, Janowiak AL, Gater D. Relationship between regional bone density measurements and the time since injury in adults with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:59-64.
4. Chow YW, Inman C, Pollintine P, Sharp CA, Haddaway MJ, el Masry W, et al. Ultrasound bone mineral density and dual energy X-ray absorptiometry in patients with spinal cord injury: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1996;34:736-41.
5. Dauty M, Verbe BP, Maugars Y, Dubois C, Mathe F. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 2000;27:305-9.
6. Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richards L, Goldschmidt JW. Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight-bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981;19:289-93.
7. Biering Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Bone mineral content of the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* 1990;20:330-5.
8. Vlychou M, Papadaki PJ, Zavras GM, Vasiou K, Kelekis N, Malizos KN, et al. Paraplegia-related alterations of bone density in forearm and hip in Greek patients after spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 2003;25:324-30.
9. Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. *Paraplegia* 1978;16:51-8.

10. Chantraine A, Nusgens B Lapiere CM. Bone remodeling during the development of osteoporosis in paraplegia. *Calcif Tissue Int* 1986;38:323-7.
11. Uthoff HK, Jaworski ZF. Bone loss in response to long term immobilization. *J Bone Joint Surg (Br)* 1978;60:420-9.
12. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992;10:371-8.
13. Uebelhart D, Demiaux-Domenech B, Roth M, Chantraine A. Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilization. A review. *Paraplegia* 1995;33:674-7.
14. Kannus P, Haapasalo H, Sievanen H, Oja P, Vuori I. The site-specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. *Bone* 1993;15:279-84.
15. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1999;37:358-61.
16. Goemaere S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or not perform standing. *Osteoporos Int* 1994;4:138-43.
17. Szollar SM, Martin EM, Sartoris DJ, Parthemore JG, Deftos LJ. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(1):28-35.
18. Frost FS. *Spinal Cord Injury Medicine*. In: Braddom RL, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. p. 1230-82.
19. Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of upper limbs in spinal cord injured males, but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord* 2002;40:230-5.
20. Kunkel CF, Scremin AME, Eisenberg B, Garcia JF, Roberts S, Martinez S. Effects of standing on spasticity, contracture and osteoporosis in paralysed males. *Arch Phys Med Rehab* 1993;74:73-8.
21. Modlesky CM, Majumdar S, Narasimhan A, Dudley G. Trabecular bone microarchitecture is deteriorated in men with spinal cord injury. *J Bone Miner Res* 2004;19:48-55.
22. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec* 1990;226:403-13.
23. Rubin C, Turner AS, Mallinckrodt C, Jerome C, Mcleod K, Bain S. Mechanical strain, induced noninvasively in the high-frequency domain, is anabolic to cancellous bone, but not cortical bone. *Bone* 2002;30:445-52.
24. Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001;15:2225-9.
25. Turner CH. Site-specific skeletal effects of exercise: importance of interstitial fluid pressure. *Bone* 1999;24:161-2.
26. Chantraine A, Van Ouwenaller C, Hachen H, Schinas P. Intramedullary pressure and intraosseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979;17:391-7.
27. Biering-Sorensen, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia* 1988;26:293-301.
28. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995;33:674-7.
29. Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:75-8.
30. Frey-Rindova P, Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000;38:26-32.
31. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, SartorisDJ, Deftos LJ. Demineralization in tetraplegic and paraplegic men over time. *Spinal Cord* 1997;35:223-8.
32. Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992;30:343-7.
33. Demulder A, Guns M, Ismail A, Wilmet E, Fondou P, Bergmann P. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 1998;63:396-400.
34. D'Souza SM, MacIntyre I, Girgis SI, Mundy GR. Human synthetic calcitonin gene-related peptide inhibits bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1986;119:58-61.
35. Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, Castanier M, Hachen H-J, Chantraine A. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. *Scand J Rehabil Med* 1994;26:197-202.
36. Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992;30:204-9.
37. Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int* 2004;15:180-9.
38. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effect of mechanical and non-mechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73-85.
39. Szollar SM. Osteoporosis in men with spinal cord injuries. *WJM* 1997;166:270.
40. Kaya K, Ünsal S, Özel S. Medulla spinalis yaralanmalarında osteoporoz. *Romatizma* 2005;20:55-8.