

## اثر اسید زولدرونیک موضعی بر فیوژن ستون فقرات بیماران مبتلا به پوکی استخوان: یک کار آزمایشی بالینی تصادفی

### چکیده

**مقدمه:** فیوژن (پیوند) ستون فقرات یک روش جراحی برای درمان بیماری‌های دژنراتیو ستون فقرات است. ما اثر پیوند استخوان آغشته به اسید زولدرونیک (ZA) را در فیوژن ستون فقرات مطالعه کردیم.

**مواد و روش‌ها:** ۶۰ بیمار مبتلا به بیماری دژنراتیو که در لیست جراحی فیوژن ستون فقرات قرار گرفته بودند به طور تصادفی به ۲ گروه مساوی تقسیم شدند، گروهی که گرافت استخوانی موضعی و گروهی که گرافت استخوان موضعی آغشته به اسید زولدرونیک را دریافت می‌کنند. این بیماران با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS)، پرسشنامه اوسوستری ناتوانی عملکردی کم و رادیوگرافی تشکیل پل استخوان در طول ۱۲ ماه مورد مطالعه قرار گرفتند.

**نتایج:** این مطالعه با ۵۷ بیمار انجام شد: ۲۷ بیمار در «گروه کنترل» و ۳۰ بیمار در «گروه مورد مطالعه» قرار گرفتند. بعد از گذشت ۱۲ ماه، نمره VAS در گروه مورد مطالعه به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (p value: 0.00). در مورد نمره پرسشنامه ناتوانی عملکردی کم (ODI)، میانگین این نمره در «گروه مورد مطالعه» نسبت به «گروه کنترل» به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (p value = 0.006). نمرات رادیوگرافی پل استخوانی A یا B در ۱۲ ماه بعد از عمل در گروهی که اسید زولدرونیک دریافت کرده بودند غالباً از گروه کنترل بیشتر بود (p value=0.00).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان می‌دهد که افزودن اسید زولدرونیک به گرافت استخوان در فیوژن ستون فقرات افراد مسن، میزان فیوژن را افزایش می‌دهد و با نتیجه بالینی و عملکردی بهتری همراه است.

**کلمات کلیدی:** پوکی استخوان، اسید زولدرونیک، ستون فقرات، کم، فیوژن (پیوند)

دریافت مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۱ بار؛ پذیرش مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ

\*دکتر عادل ابراهیم‌پور، \*دکتر احمدرضا میربلوک، \*دکتر علیرضا منافی، \*\*دکتر بهامین عطار، \*دکتر غلامحسین کاظمیان

### مقدمه

فیوژن ستون فقرات در ناحیه کم، یک روش جراحی برای رفع ناپایداری یا ناهنجاری کم است<sup>(۱)</sup>. موارد شایع برای این عمل جراحی شامل بیماری‌های دژنراتیو دیسک، اسپوندیلولیسستی (لغزش مهره)، تنگی کانال نخاعی، اسکولیوز، شکستگی مهره‌ها، تومور و دیسک فتق است. پوکی استخوان با بسیاری از بیماری‌ها همراه است و ممکن است باعث عدم موفقیت جراحی فیوژن ستون فقرات شود<sup>(۱،۲)</sup>.

معمولترین روش برای فیوژن اتولوگ استخوان ستون فقرات استفاده از استخوان تاج ایلیاک است. عوارضی که در محل برداشت این استخوان رخ می‌دهد مانند عفونت، هماتوم و شکستگی منجر به کاهش تمایل برای استفاده از پیوند استخوان اتولوگ، به ویژه در بیماران پوکی استخوان شده است<sup>(۱،۳)</sup>. روش‌های رایج دیگر برای کاهش میزان عدم موفقیت جراحی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان، استفاده از سیمان استخوانی و پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMP) است<sup>(۱،۳،۴)</sup>.

پوکی استخوان یک بیماری متابولیک سیستمیک است که با داروهای ضد پوکی استخوان مانند بیس‌فسفونات‌ها درمان می‌شود. مکانیسم اصلی این داروها مهارکنندگی فعالیت پوکی استخوان است. اسید زولدرونیک نسل سوم بیس‌فسفونات است که بر روی حیوانات و انسان‌ها مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده است که باعث افزایش جرم فیوژن و مواد معدنی استخوان می‌شود<sup>(۵)</sup>. گرچه برخی از مطالعات، نتایج خوبی از تزریق داخل وریدی اسید زولدرونیک در فیوژن استخوان بیماران مبتلا به پوکی استخوان نشان داده‌اند، اما ممکن است عوارض سیستمیک داشته باشد و اثر آن بر روی استخوان پیوند شده مشخص نیست. هدف اصلی از این مطالعه، ارزیابی تجویز موضعی اسید زولدرونیک در بیماران مبتلا به پوکی استخوان است که تحت جراحی فیوژن ستون فقرات قرار گرفته‌اند.

\*دانشیار جراحی ارتوپدی،

\*\*فلوشیپ جراحی ارتوپدی

(دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران)

نویسنده مسئول:

دکتر غلامحسین کاظمیان

Email:  
gh\_kazemian@yahoo.com

## مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، بیماران مبتلا به پوکی استخوان و اسپوندیلولیزستی که به درمان حمایتی پاسخ نداده و در لیست جراحی فیوژن ستون فقرات قرار گرفته بودند، در بیمارستان امام حسین (ع) تهران از نوامبر ۲۰۱۷ تا دسامبر ۲۰۱۹، در این مطالعه قرار گرفتند. از همه این بیماران، رضایت کتبی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه گرفته شد. معیارهای ورود به این مطالعه عبارت بودند از: بیماری دژنراتیو کمر با پوکی استخوان در یک یا دو سطح.

مواردی که شامل این مطالعه نمی‌شدند عبارت بودند از: بیماری غیرمخدر مانند سرطان، عفونت، تروما، پوکی استخوان ثانویه به دلیل بیماری متابولیک، و سابقه مصرف اسید زولدرونیک.

۶۰ بیمار مبتلا به پوکی استخوان دژنراتیو به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه نخست، آلوگرافت موضعی آغشته به اسید زولدرونیک (ZA) و گروه دوم، گرافت استخوانی موضعی (گروه کنترل).

مطالعه با ۵۷ بیمار انجام شد و ۲۷ بیمار در «گروه کنترل» و ۳۰ نفر در گروه «مورد مطالعه» قرار گرفتند (جدول ۱). در گروه کنترل، ۳ بیمار برای بررسی‌های بعدی کنار گذاشته شدند (شکل ۱).

با استفاده از روش خلفی، استخوان آلوگرافت، به مدت ۵ دقیقه در محلول ZA خیسانده شد و در قفس تیتانیومی فیوژن اینتربادی خلفی کمر (شرکت کانول) قرار داده شد و سپس قفس در فضای دیسک به منظور فیوژن اینتربادی فشرده شد. پس از آن، وسیله گذاری انجام شد. در فیوژن خلفی جانبی بعد از لامینکتومی، وسیله گذاری و قشربرداری زائده عرضی ستون فقرات، گرافت استخوانی که در ZA خیسانده شده در محلی که قشربرداری شده است قرار می‌گیرد.

تصاویر رادیوگرافی چند روز بعد از عمل جراحی و ۱۲ ماه پس از آن گرفته می‌شود. ۱۲ ماه بعد از عمل جراحی، سی تی اسکن (پرتونگاری مقطعی محاسبه‌ای) نیز انجام می‌شود.

برای ارزیابی بالینی قبل از عمل جراحی، ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از آن، از مقیاس VAS و ODI استفاده شد. رادیوگرافی‌های تشکیل استخوان، بر اساس ارزیابی Lenke به ۴ دسته تقسیم شدند: دسته A، کاملاً جامد (توده‌های فیوژن تراپکول شده دوطرفه جامد بزرگ)، دسته B، احتمالاً جامد (توده فیوژن یک‌طرفه بزرگ با فیوژن کوچک در جهت مخالف)، دسته C، احتمالاً جامد نیست: توده‌های فیوژن نازک کوچک دوطرفه) و دسته D

## جدول ۱. اطلاعات دموگرافی بیماران

گروه کنترل		گروه مورد مطالعه	
۶۳±۳	سن (سال)	۶۰±۶	سن (سال)
۱۰ (مرد)	جنس	۱۱ (مرد)	جنس
۱۷ (زن)	جنس	۱۶ (زن)	جنس
سطح جراحی		سطح جراحی	
۱۱	L4-L5	۱۶	L4-L5
۱۶	L5-S1	۱۴	L5-S1

(قطعاً جامد نیست: تحلیل گرفت به صورت دو طرفه یا توده فیوژن دوطرفه). سی تی اسکن مفصل کاذب بدین صورت است: دسته A (اتصال پل استخوانی با اجسام مهره مجاور)، دسته B (اتصال پل استخوانی با هر دو جسم مهره تحتانی و فوقانی) و دسته C (پل استخوانی ناقص).

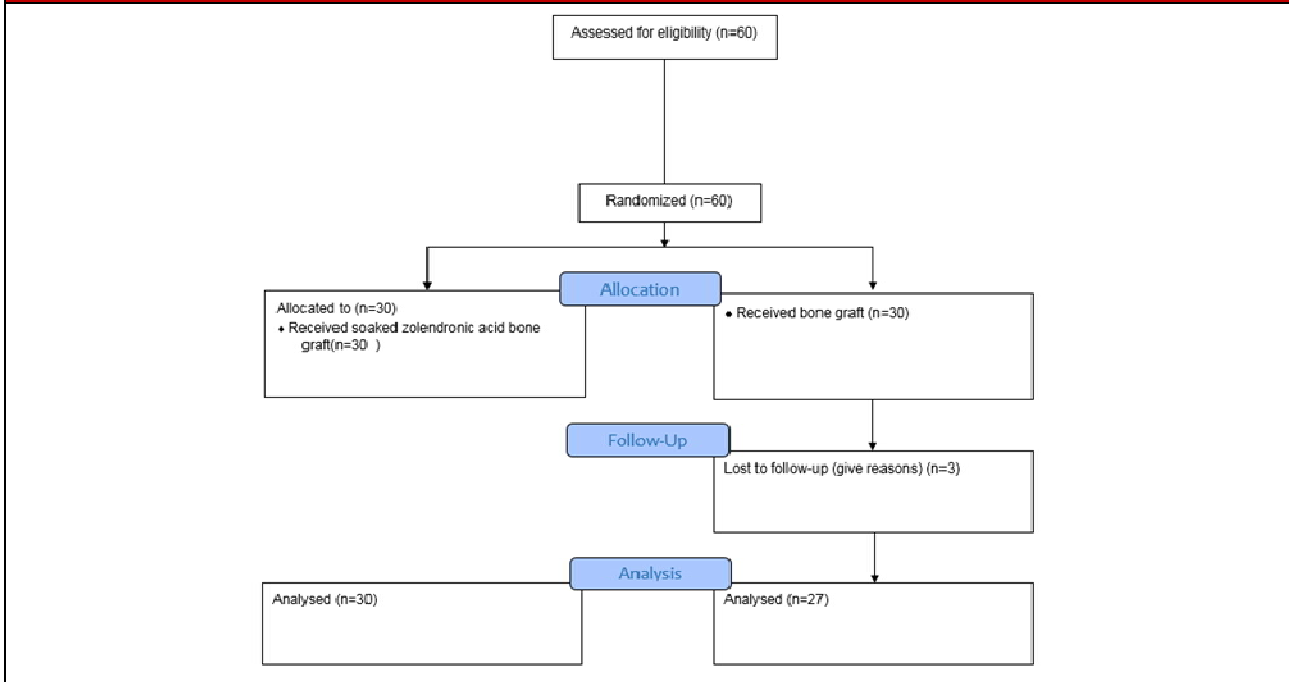
نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (SD) ارائه شده است. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌های مورد مطالعه و کنترل از آزمون‌های غیرپارامتریک استفاده شد. با آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی‌دار فراوانی بین گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. از نرم افزار (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

## نتایج

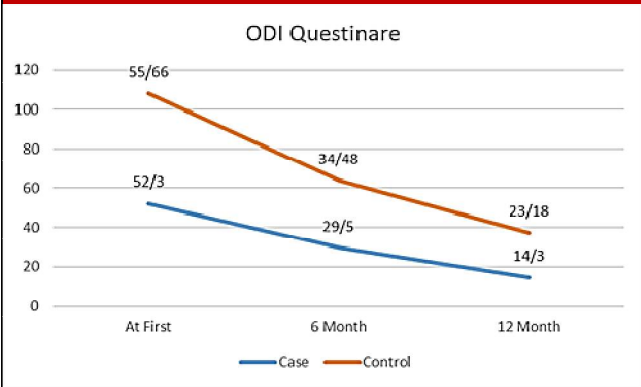
جدول ۱ مشخصات دموگرافیک همه بیماران که در این مطالعه حضور داشتند را نشان می‌دهد. میانگین سنی گروه مورد مطالعه ۶۰ سال و گروه کنترل ۶۳ سال بود. نمره VAS در گروه مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل (۳۸/۳۷) بعد از ۱۲ ماه به طور معنی داری پایین تر بود (p value: 0) (شکل ۲). در مورد پرسشنامه ODI نیز، میانگین نمره ODI در گروه مورد مطالعه (۲۱/۸۳) در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کمتر بود (۹۶/۳۶) (p value: 0.006) (شکل ۳).

در ارزیابی رادیوگرافی، پل استخوانی دسته A یا B، در مقایسه با گروه کنترل، بیشتر در گروهی که ZA را در طول ۱۲ ماه دریافت کرده بودند مشاهده شد (p: 0.00) (شکل‌های ۴ و ۵) (شکل‌های ۶ و ۷).

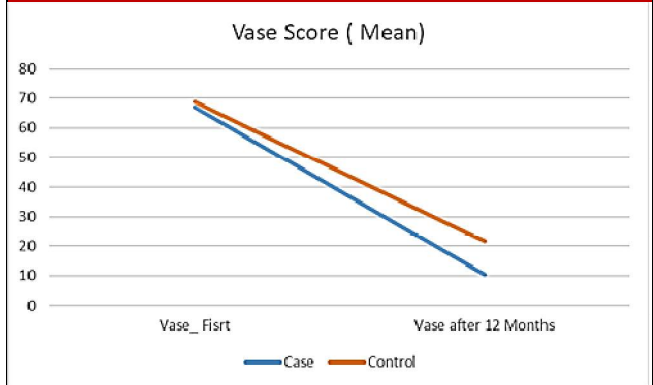
شکل ۱. نمودار ائتلاف بیمارانی که در مطالعه حضور داشتند



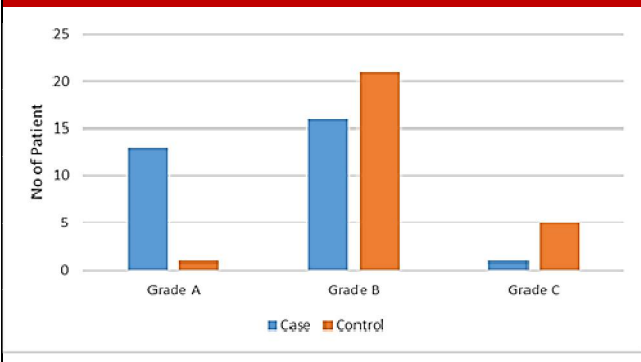
شکل ۳. نمره ODI بین دو گروه متفاوت بود و در هر گروه کاهش یافته است.



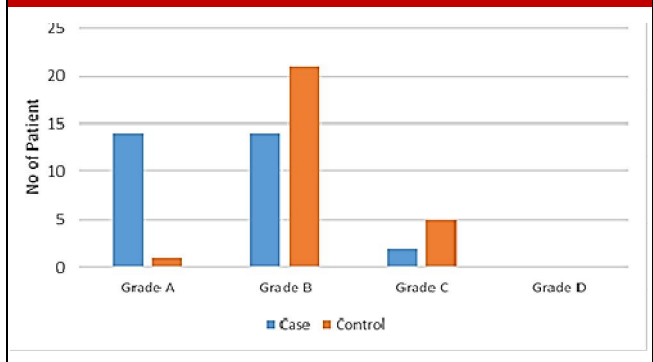
شکل ۲. نمره VAS در ۱۲ ماه بعد از عمل جراحی به طور معنی داری در گروهی که زولدرونیک دریافت کردند بهتر از گروه کنترل بود (p=0.00)



شکل ۵. تشکیل استخوان دسته A یا B در سی تی اسکن بطور معنی داری در گروهی که در ۱۲ ماه اسید زولدرونیک دریافت کردند نسبت به گروه کنترل بیشتر است.



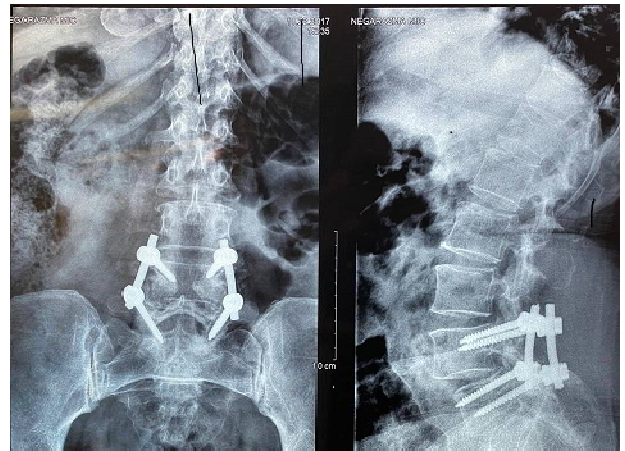
شکل ۴. ارزیابی رادیوگرافی فیوژن استخوان بعد از ۱۲ ماه



شکل ۷. فیوژن دسته B در گروه مورد مطالعه با استفاده از پرتونگاری مقطعی محاسبه ای ارزیابی شد.



شکل ۶. A و B، اسپوندیلوستیز مهره L4-L5 قبل از عمل جراحی و ۱۲ ماه بعد از آن در گروه مورد مطالعه



برداشت گرفت و هزینه افزایش می‌یابد که می‌تواند استفاده از آنها را پیچیده و بغرنج کند. بنابراین، از بیس فسفونات‌ها استفاده شد و مشخص شد که آنها باعث افزایش سرعت پیوند آلوگرافت می‌شوند<sup>(۶،۷)</sup>. هدف اصلی از جراحی بیماری دژنراتیو ستون فقرات، دستیابی به یک پیوند محکم است. مطالعه ما اولین کارآزمایی تصادفی کنترل شده برای ارزیابی تأثیر ZA موضعی بر فیوژن ستون فقرات در انسان است. عدم تعادل بین تحلیل و شکل‌گیری استخوان برای فیوژن استخوان ضروری است. برای جلوگیری از تحلیل استخوان می‌توان پس از عمل جراحی از بیس فسفونات‌ها استفاده کرد. مطالعات آزمایشگاهی قبلی در مورد آلدرونیست، نشان داد که این ماده (دارو) بر اندازه و چگالی جرم فیوژن خوک‌ها تأثیر خوبی دارد<sup>(۸)</sup>.

## بحث

در مطالعه حاضر، گرفت استخوانی خیس‌انده شده در اسید زولدرونیک باعث ارتقای کیفیت فیوژن استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان در طی یک دوره بررسی ۱ ساله شده است. کمردرد و ODI در بین گروه‌ها کاهش چشمگیری داشت. علاوه بر این، در ارزیابی رادیوگرافی، فیوژن بهتری مشاهده شد. امروزه، به جای گرفت استخوانی اتولوگ رایج تاج ایلیاک، بیشتر از بسط دهنده‌های اتوگرافت مانند آلوگرافت‌ها، سرامیک‌ها، ماتریکس استخوان دمی‌نرالیزه، پروتئین‌های مورفوژنتیک نوترکیب استخوان انسان و سلول‌های بنیادی کشت شده استفاده می‌شود. به ترتیب در روش‌های ذکر شده، درد محل

نشان داد که اسید زولدرونیک موضعی در افزایش تراکم استخوان با بالاترین فعالیت ضدتحلیلی پس از ۱۲ ماه اثر مثبت دارد. این دارو دارای حداقل اثرات مضر است. واضح است که علائم خفیفی از تب، درد عضلانی، درد مفاصل و سندرمی مانند آنفلوانزا شایعترین عارضه جانبی تجویز خوراکی اسید زولدرونیک است. عوارض جانبی جدی مانند فیبریلاسیون دهلیزی، ایست قلبی ناگهانی و سکتة مغزی در نوع تزریقی این دارو گزارش شده است<sup>(۱۶)</sup>. استفاده از فرم موضعی چنین عوارضی را از بین می‌برد.

### محدودیت‌ها

این مطالعه محدودیت‌های مربوط به خود را دارد. نمونه کوچک است و مدت زمان بررسی در طول ۱۲ ماه نسبتاً کم است.

### نتیجه‌گیری

در پایان، استفاده از گرافت استخوانی که در اسید زولدرونیک خیسانده شده است، نتیجه عمل جراحی فیوژن ستون فقرات را هم از نظر رادیوگرافیکی، و هم از لحاظ کلینیکی، بهبود می‌بخشد.

بررسی اثر آلدرونیت بر فیوژن استخوان انسان نشان داد میزان فیوژن و نتیجه بالینی بهتر است<sup>(۹)</sup>. این ماده با مهار تحلیل استخوان و فعال‌سازی استخوان شکن (استئوکلاست) عمل می‌کند. اسید زولدرونیک به عنوان بیس فسفونات نسل سوم در مقایسه با سایر بیس فسفونات‌ها متفاوت عمل می‌کند. این ماده باعث افزایش کانی‌سازی، بازسازی و محتوای مواد معدنی استخوان می‌شود<sup>(۱۰)</sup>. پس از تزریق زولدرونیک بهبود قابل توجهی در فیوژن ستون فقرات و کاهش شل شدن پیچ پدیکولار گزارش شده است؛ به طوری که در میزان عدم موفقیت تثبیت کاشت، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها وجود نداشته است<sup>(۱۱)</sup>.

در مطالعات گذشته، اثر ZA بر روی میزان فیوژن ستون فقرات در حیوانات بررسی شده است<sup>(۱۲،۱۳)</sup>. در یک مطالعه که توسط پارک و همکاران، انجام شد بیماران به ۴ گروه تقسیم شدند. یک گروه گرافت استخوانی فیوژن کمر و یک واحد دوز خوراکی اسید زولدرونیک را ۲ هفته پس از عمل جراحی دریافت کردند. این دو گروه هیچ تفاوتی در نمره VAS، ODI، SF-36 (پرسشنامه مختصر) بعد از عمل جراحی<sup>(۱۴)</sup> نشان ندادند.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۶، توسط چن و همکاران منتشر شد، رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن برای ارزیابی فیوژن استخوان مورد استفاده قرار گرفت و همچنین سطح سرمی کربوکسی ترمینال تلوپتید کلاژن اندازه‌گیری شد. مدت زمان تزریق کوتاه‌تر و همچنین نتیجه کلینیکی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان بهتر بود<sup>(۵)</sup>.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۷، توسط دینگ و همکاران انجام شد، ۳۰ بیمار در روز سوم تا پنجم بعد از جراحی فیوژن ستون فقرات کمری اسید زولدرونیک داخل وریدی دریافت کردند. نمرات VAS، ODI، SF-36 ثبت شد. این مطالعه نشان داد که در طول ۱۲ ماه، بهبودی قابل توجهی وجود دارد، اما در طول ۶ ماه، در گروه مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل بهبودی وجود نداشت<sup>(۲)</sup>.

در خرگوش، اثر موضعی ZA (۲۰ میکروگرم با اکسیژن‌هایپربریک) مورد بررسی قرار گرفت که نشان داد فیوژن ستون فقرات بهتر است<sup>(۱۲)</sup>.

در مطالعه‌ای توسط Zwolak، فیوژن خلفی بیرونی در نمونه موش انجام شد. چند گروه تشکیل شد. گروه ۱ قشربرداری، گروه ۲ قشربرداری و حامل کلاژن، گروه ۳ قشربرداری و حامل کلاژن با گرافت استخوانی خیسانده شده در ۱۰ میکروگرم ZA را دریافت کردند. آنها تشکیل استخوان جدید را پس از استعمال یک واحد اسید زولدرونیک موضعی<sup>(۱۵)</sup> گزارش دادند. مطالعه ما

### منابع

1. Ponnusamy KE, Iyer S, Gupta G, Khanna AJ. Instrumentation of the osteoporotic spine: Biomechanical and clinical considerations. *Spine J.* 2011;11(1):54-63.
2. Ding Q, Chen J, Fan J, Li Q, Yin G, Yu L. Effect of zoledronic acid on lumbar spinal fusion in osteoporotic patients. *Eur Spine J.* 2017;26(11):2969-77.
3. Carlisle E, Fischgrund JS. Bone morphogenetic proteins for spinal fusion. *Spine J.* 2005;5(6 Suppl):240S-9S.
4. Deyo RA, Ching A, Matsen L, Martin BI, Kreuter W, Jarvik JG, et al. Use of bone morphogenetic proteins in spinal fusion surgery for older adults with lumbar stenosis: Trends, complications, repeat surgery, and charges. *Spine.* 2012;37(3):222-30.
5. Chen F, Dai Z, Kang Y, Lv G, Keller ET, Jiang Y. Effects of zoledronic acid on bone fusion in osteoporotic patients after lumbar fusion. *Osteoporos Int.* 2016;27:1469-76.
6. Ito Z, Imagama S, Kanemura T, Hachiya Y, Miura Y, Kamiya M, et al. Bone union rate with autologous iliac bone versus local bone graft in posterior lumbar interbody fusion (PLIF): A multicenter study. *Eur Spine J.* 2013;22:1158-63.
7. An HS, Lynch K, Toth J. Prospective comparison of autograft vs. allograft for adult posterolateral lumbar spine fusion: Differences among freeze-dried, frozen, and mixed grafts. *J Spinal Disord.* 1995;8:131-5.
8. Xue Q, Li H, Zou X, Dalstra M, Lind M, Christensen FB, et al. Alendronate treatment improves bone-pedicle screw interface fixation in posterior lateral spine fusion: An experimental study in a porcine model. *Int Orthop.* 2010;34:447-51.
9. Nagahama K, Kanayama M, Togawa D, Hashimoto T, Minami A. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial. *J Neurosurg Spine.* 2011;14:500-7.
10. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, García-Hernandez PA, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res.* 2008;23:6-16.
11. Liu WB, Zhao WT, Shen P, Zhang FJ. The effects of bisphosphonates on osteoporotic patients after lumbar fusion: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2233-40.
12. Yalçın N, Öztürk A, Ozkan Y, Çelimli N, Ozocak E, Erdoğan A, et al. The effects of zoledronic acid and hyperbaric oxygen on posterior lumbar fusion in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:793-800.
13. Bransford R, Goergens E, Briody J, Amanat N, Cree A, Little D. Effect of zoledronic acid in an L6-L7 rabbit spine fusion model. *Eur Spine J.* 2007;16:557-62.
14. Park YS, Kim HS, Baek SW, Kong DY, Ryu JA. The effect of zoledronic acid on the volume of the fusion-mass in lumbar spinal fusion. *Clin Orthop Surg.* 2013;5:292-7.
15. Zwolak P, Farei-Campagna J, Jentzsch T, von Rechenberg B, Werner CM. Local effect of zoledronic acid on new bone formation in posterolateral spinal fusion with demineralized bone matrix in a murine model. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138:13-8.
16. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol.* 2006;17:897-907.