



STERİD KULLANIMI VE OSTEOPOROZ

Haluk SARGIN¹, Güven BULUT²

Antiinflatuar ve immunsupresif etkileri nedeniyle kullanılmakta olan glukokortikoid tedavisinin sık ve önemli komplikasyonları vardır. Glukokortikoidler başlıca astım bronşiale, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik non infeksiyöz inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonlarında kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin komplikasyonları arasında vertebra kırıklarına yol açan kemik kaybı en kısıtlayıcı türüdür. Uzun süreli yüksek dozda glukokortikoid kullanımının başlıca komplikasyonları: Gövdesel obezite, vertebra kırıkları, proksimal kas kaybı ve zayıflığı, ciltte incelleme ve buna bağlı ekimoz, frajilite, hiperglisemi ve sıvı retansiyonudur¹.

Oral glukokortikoid kullanımı ilk fazda %15'lik bir kemik kaybı ile başlayıp birkaç ay devam eden bifazik kemik kaybına sebep olur. Bu durum kemik rezorbsiyonunda bir artış ve kemik formasyonunda bir azalma ile karakterizedir².

İlk fazdan sonra düşük hızda kemik rezorbsiyonu ve formasyonu ile karakterize olan kemik kaybı daha yavaştır. Kemik kaybının miktarı glukokortikoidlerin her gün veya günde bir alınmasından bağımsız olarak, alınan günlük ortalama doz ve total kümülatif doz ile korelasyon gösterir. Retrospektif kohort çalışmaları, bu hastalarda kırık sıklığında belirgin bir artış göstermiştir. Üç çalışmada, astım hastalarının %11'inde bir yıllık kortikosteroid tedavisinden sonra³, dev hücreli artritli olan hastaların %30'unda iki yıllık tedaviden sonra, romatoid artritli olan kadınların %34'ünde beş yıllık tedaviden sonra⁴ kırık geliştiği bildirilmiştir.

Oral glukokortikoidlerin, astım veya juvenil romatoid artritli olan çocuklarda azalmış kemik kitlesi ve vertebra kırıklarıyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir⁵. Yapılan çalışmalarda glukokortikoidler ile tedavi edilen romatoid artrit, vaskülit, sarkoid, astım ve organ transplantasyonlarında glukokortikoid almayanlara göre düşük kemik kitlesi tespit edilmiştir. Prospektif çalışmalarda erken dönemde hızlı kemik kaybını takiben altı aydan sonra plato saptanmıştır. Laan ve arkadaşları, 6 ay 10 mg/gün prednisone alan romatoid artritli vakalarda vertebralarda %8 trabeküler kemik kaybı belirlerken, ilaç almayanlarda kayıp tespit edilmediğini bildirmişlerdir⁶. Saag ve arkadaşları 1997'de, bir yıl boyunca glukokortikoid kullananlarda spinal mineral dansitesinde %1-2 azalma

saptamışlardır. Bir yıllık çalışmalarda kemik kaybı ile glukokortikoid dozu arasında yakın ilişki bulunmuştur.

İnhale glukokortikoidlerin de astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında uzun dönem kullanımlarının kemik kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 5000 mg'lık kümülatif dozda beklometazon kullanımının (7 yıl boyunca 2000 mcg/gün) kemik mineral yoğunluğunda kırık riskini iki kat artıracak kadar kayba neden olduğu gösterilmiştir⁷. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde üç yıllık triamsinolon kullanımının, plasebo inhaler kullanan hastalara oranla belirgin bir kemik kaybı oluşturduğu gösterilmiştir⁸. İnhale veya nazal glukokortikoidlerin kırık sıklığındaki artışa neden olduklarını gösteren veya bunu ileri süren hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Yaş, ırk, cinsiyet, postmenapozal durum ve doğum sayısı gibi genel risk faktörleri glukokortikoidlere bağlı osteoporoz için geçerli değildir. Yapılan çalışmalarda glukokortikoid alan genç erkeklerin yaşlı erkeklerle ve hem post hem de premenapozal kadınlara göre çabuk kemik kaybettiklerini göstermiştir. Bunun yanında aynı dozda glukokortikoid alan postmenapozal kadınlar başlangıç kemik yoğunluğundaki fark sebebiyle kırık yönünden daha yüksek risk altındadır. Prednizolone ile 7.5 mg/gün veya üzeri dozda tedavi gören herkes belirgin kemik kaybına maruz kalır. Verilen dozla kemik kaybı arasında korelasyon araştıran çalışmalarda çelişkili neticeler alınmıştır. Belli bir dozun altında glukokortikoidlere bağlı kemik kaybından korunulabileceği fikri ispatlanamamıştır. İnhale glukokortikoidlerin dahi serum osteokalsin seviyelerini düşürdüğü, tek doz 2,5 mg prednizolonun da osteokalsinin gece pikini engellediği gösterilmiştir⁹.

Kronik glukokortikoid kullananların %30-50'si kırıkla karşılaşır. Bu Cushing hastalığında %50 olarak belirlenen kırık insidansı ile uyumludur. Yedi yıl süreyle takip edilen romatoid artritli hastalarda 5 mg/gün üzerinde prednisone dozu ve kadın cinsiyetin kırık için belirleyici olduğu gözlenmiştir. 5 yılda kırık ihtimali %34 olarak tespit edilmiştir⁹.

Glukokortikoidlerin etkilerine trabeküler kemik ve vertebra gövdesinin kortikal çerçevesi uzun kemiklerin korteksinden daha hassastır. Proksimal femur da trabeküler kemikten oluştuğu için bilhassa Ward üçgeninde kemik kaybı olur. Zamanla kortikal kemikler (uzun kemikler) etkilenir. Lo Cascio ve arkadaşları, 23 glukokortikoid kullanan hastanın 16'sında ilk 6 ayda %27 trabeküler

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹1. Dahiliye Kliniği-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, ²2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği



kemik kaybı olduğunu, ancak takip eden üç ayda daha fazla kayıp olmadığını bildirmişlerdir⁹.

Ruegger ve arkadaşları, 20 glukokortikoid kullanan astmalı hastanın bir yıllık takibinde genç hastaların yaşlılardan daha hızlı kemik kaybettiğini gözlemlediler. Yapılan çalışmalardan çıkan neticelerden birisi de glukokortikoidleri alan (bilhassa üç aydan uzun) tüm vakaların istisnasız az veya çok kemik kaybına uğradıklarıdır¹⁰.

Glukokortikoidler hem erkek hem de kadınlarda LHRH'ya LH cevabını köreltir. Granuloza hücrelerinde FSH etkisini, testiste testosteron üretimini azaltır. Reid ve arkadaşları 1985'te, 12 mg/gün Prednison tedavisi ile erkeklerde total ve serbest testosteronun düştüğünü tespit etmişlerdir¹¹. Bunun yanında yapılan birçok çalışmada eksojen kalsiyum ve vit D ile baskılanabilen PTH hipersekresyonu ve cAMP atılımında artış tespit edilmiştir. Ayrıca osteoblastların inhibisyonu osteoklastik aktivitenin artışı ile kemik kaybında rol oynar. Paratiroidektomi ile kemik rezorpsiyonunun düzelmesi ve glukokortikoidlerin invitro osteoblasta bağlı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi sebebiyle osteoblastik etkinin direk olmadığı, sekonder hiperparatiroidinin bu mekanizmada rolünün büyük olduğu ortaya çıkmıştır.

Kısaca; glukokortikoidlerin sistemik etkileri:
1. Gonadal hormon sekresyonunun inhibisyonu,
2. Kalsiyum absorpsiyonunda azalma,
3. Kalsiyumun böbrekten atılımında artış,
4. Kemik hücre fonksiyonunda değişiklikler olarak özetlenebilir.

Prednison tedavisinde 10 mg/gün'ün altında intestinal kalsiyum absorpsiyonu düşük, renal kalsiyum atılımı normal, PTH yüksek, üriner cAMP normal, 1,25 vit D normal, kemik rezorpsiyonu artmış ve kemik formasyonu azalmıştır. Tedavi 14 günden uzun ve 20 mg/gün'ün üzerine çıktığında ise renal kalsiyum atılımı da artmaktadır. Glukokortikoidlerin osteoblast fonksiyonlarını ve kemik formasyonunu inhibe edici etkisi muhtemelen çok düşük dozlarda başlamaktadır. Son yapılan araştırmalar glukokortikoidlerin, osteoblastların apoptozunu hızlandırdığını göstermiştir. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda glukokortikoidler başta 48 saat içinde kollajen sentezi üzere osteokalsin ve diğer kemik proteinlerinin sentezini inhibe eder. Glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarında, kemiklere anabolik etkisi olan birçok büyüme faktörünün sentezi ve etkisi inhibe olmaktadır. Bunlar büyüme hormonu, IGF1, TGFβ'dır. Ayrıca prostoglandin sentezini etkileyerek de kemik formasyonunu etkileyebilir^{9,10}.

Glukokortikoidlerle tedavinin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biri de avasküler nekrozdur. En sık, sırayla proksimal femur, humerus başı ve distal femur

tutulur. Semptom sürekli kemik ağrısıdır. Mekanizması tamamiyle aydınlatılamamıştır. Mikroskopik yağ embolilerinin sebep olduğu iskele veya sinusoidal vasküler yatağa mekanik baskıya sebep olan yağ birikimi öne sürülen teorilerdir. Son zamanlarda glukokortikoidlerin osteosit apoptozuna sebep olduğu tespit edilmiştir. Risk süre ve doz ile orantılı olarak artar. Kısa süreli yüksek doz veya uzun süreli düşük doz tedavilerde de osteonekroz görülebilir. Tutulum genellikle bilateral ve progresiftir. Ani kalça ağrılarında araştırma yapılmalıdır. Radyolojik araştırma normal olursa MRG ile incelenmelidir. Kalça ve diz tutulmasında uzun süreli yüklenmelerden kaçınılmalı, eklem korunmalıdır. Bu hastalarda cerrahi dekompresyon ve eklem replasmanı gerekebilir.

Glukokortikoidlerin kullanımına bağlı kemik kaybı, trabeküler kemikte ve vertebraların kortikal çerçevelerinde daha etkilidir ve hızlı olması sebebiyle ilk belirgin değişiklikler lomber vertebralarda kantitatif BT ve DEXA ile tespit edilebilir. Kantitatif BT sadece trabeküler kemik hakkında bilgi verirken, DEXA hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kombinasyonunu tetkik eder. Genelde lomber vertebra ve femur boynu için AP-DEXA tetkiki önerilir. Eğer bunlardan biri incelenecekse 60 yaş öncesi kadın ve erkeklerde vertebra, 60 yaş sonrası erkek ve kadında ise femur boynu tercih edilmelidir.

Glukokortikoid tedavisi kemik dansitometrinin endikasyonları arasındadır. İdeal olarak tedavinin başlangıcında ve uzun süreli tedavi söz konusu ise bir yıl aralıklarla BMD (kemik dansitometri) ile korunma ve tedavi stratejisinin takibi önerilir. Glukokortikoid alanlarda idrarda kalsiyum atılımının ölçümlerinde, kalsiyum dengesinin ve sekonder hiperparatiroidizm riskinin değerlendirilmesi faydalıdır.

Vitamin D eksikliğinin glukokortikoidlerin yan etkisini arttıracığı düşünülerek serum 25 OH vit D seviyelerinin kontrolü uygundur¹². Osteoblast aktivitesinde inhibisyonun derecesi ise osteokalsin seviyeleri ile değerlendirilebilir. Bunun yanında östrojen, progesteron, LH ve FSH'nın supresyonuna bağlı kadın ve erkeklerde hipogonadizm rastlanabilir. Kadınlarda östrojen, erkeklerde ise testosteron düzeyleri ölçülerek replasman tedavisine ihtiyacı belirlenebilir. Adet kanamalarının azalması ve adet aralarının kısalması düşük östrojen seviyesi için birer ipucu olabilir¹³.

GLUKOKORTİKOİD TEDAVİSİNDE OSTEOPOROZDAN KORUNMA YOLLARI

Uzun süre glukokortikoid kullanılmış romatoid artritli hastalarda ve tedavi edilmiş Cushing hastalarında normal glukokortikoid seviyelerine dönülmesinden sonra kemik dansitesinde artış müşahade edilmiştir. Korunma için etkili olan, en düşük dozda glukokortikoid kullanımınıdır. Günışığı



tedavi uygulaması hipofizoadrenal aksı korursa da kemik kaybına pek bir faydası yoktur. Mümkün olduğunca topikal veya inhaler preparatlar tercih edilmeli, ancak yüksek doz inhale glukokortikoidlerin de kemik kaybına yol açtığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik kaybının en erken ilk altı ayda olacağı bilindiğinden glukokortikoid tedavisi başlar başlamaz korunma da başlanmalıdır. Kalsiyum absorpsiyonun azalması, böbrekten atılımının artması ve sekonder hiperparatiroidizm sonucu ortaya çıkan kemik kaybının engellenmesi için kalsiyum ve vit D suplemantasyonu ile tiazid diüretikleri kullanılır. Yapılan çalışmalarda vit D + kalsiyum uygulamasının kemik kaybını azalttığı, tek başına kalsiyum suplemantasyonunun aynı başarıyı sağlamadığı gösterilmiştir. Önerilen tedavi günlük 400 IU vit D3 + 1500 mg (diyet+suplemantasyon) kalsiyumdur. İdrarda kalsiyum atılımı ile takip edilmelidir¹³.

Sodyum kısıtlaması ve tiazid diüretikleri ile gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonu artırılırken, idrarla kalsiyum atılımı azaltılır. Kalsiyum dengesinin sağlanmasında ve sekonder hiperparatiroidiyi engellemede faydalı olmaktadır. Günlük 300 mg'ın üzerinde idrarla kalsiyum atılımı olanlarda düşük doz tiazid (hidrorokloratiazid 25 mg) tedavisi yararlıdır. Vit D + tiazid alan hastaların mutlaka serum kalsiyum seviyeleri de takip edilmelidir. Glukokortikoidlere bağlı hipogonadizm mutlaka tedavi edilmelidir. Serum testosteron seviyesi düşük erkeklerde testosteron, östrojen seviyesi düşük kadınlarda hormon replasman tedavisinin kemik yoğunluğunu arttırdığı tespit edilmiştir. Premenopozal kadınlarda da menstrual düzensizlikleri olanlarda kontraseptif kontrendikasyonları yoksa tavsiye edilmektedir¹³.

Gonadal hormonlar, bifosfonatlar ve kalsitonin gibi antirezorbtif ajanların hepsinin glukokortikoidlere bağlı osteoporoz tedavisinde başarılı oldukları tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda kalsitoninin glukokortikoidlere bağlı osteoporozda etkili olduğu, kemik kaybını önlediği fakat kemik yoğunluğunda bir artış yapmadığı tespit edilmiştir. Bifosfonatlar glukokortikoidlere bağlı osteoporozun önlenmesinde ve hem femur hem de vertebra kemik kitlesinin artırılmasında etkilidir. Anabolik steroidlerin de etkili olduğu ancak maskülinizan yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. Altı haftada bir 200 mg medroksiprogesteron tedavisinin erkeklerde kemik yoğunluğunu arttırdığı tespit edilmiştir. Osteoporoz tedavisinde denenmekte olan osteoblastları stimüle eden PTH ve rekombinant büyüme hormonu preparatlarından glukokortikoidlere bağlı osteoporozda da fayda umulmaktadır¹⁴⁻¹⁵.

Osteokalsin, kemik kaynaklı alkalin fosfat, prokollagen, peptid-1 gibi kemik formasyonunun ve kollagen cross-link gibi kemik rezorpsiyonunun "marker"ları ile glukokortikoid alan hastalarda tedavinin takibi önemlidir.

Sonuç olarak, glukokortikoid kullanımında kemik kaybının önlenmesinde başvurulan başlıca tedbirler şu şekilde özetlenebilir:

1. En düşük doz kısa etkili glukokortikoid kullanılmalı ve mümkünse topikal preparatlar tercih edilmeli,
2. Günlük 1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU vit D3 alımı hiperkalsiüri kontrol edilerek uygulanabilir,
3. Kontrendike olmadığı takdirde postmenopozal kadınlarda, estrodiol seviyesi düşük premenopozal kadınlarda ve testosteron seviyesi düşük erkeklerde hormon replasman tedavisi verilebilir,
4. Hiperkalsiüri tespit edilirse tiazid diüretikler kullanılır,
5. BMD ile başlangıçta ve ilk yıl 6-12 ayda bir takip edilmeli,
6. Günlük 2-3 gr sodyum içeren dengeli diyet uygulanmalı,
7. Yukarıdaki tedbirlere rağmen kemik kaybı var ise ve hormon replasman tedavisi verilemiyorsa kalsitonin veya bifosfonat tedavisi başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Len NB, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid induced bone loss. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27(2): 465-83.
2. Rerd IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2545-8.
3. Reugsegger P, Medisi TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss: A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 615-20.
4. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2582-9.
5. Varanos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: Its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 75-8.
6. Laan R, Burjs W, Van Eming L, et al. Different effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 5-9.
7. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med* 1999; 15: 941-55.
8. Lung Health Study Research Group. The effect of inhaled triamcinolone on the decline of pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 343 2000: 1902-9.
9. Lo Coscio V, Bonucci H, Inhimbo B, et al. Bone loss after glucocorticoid therapy *Calcif Tissue Int*; 36: 435.
10. Reugegger P, Medici TC, Anlikor M. Corticosteroid induced bone loss. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 615-20.
11. Reid JR, France JT, Pybus J, et al. Low plasma testosterone levels in glucocorticoid treated male asthmatic. *BMJ* 1985; 291: 574.
12. Klein RG. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisism: role of 25-hydroxy Vitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1999; 60: 253.
13. Sakarura M. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocr Metab* 1999; 40: 774.
14. Sandbrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroids' osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.
15. Lane NE, Roe B, Genant HK, et al. Parathyroid hormone treatment reverses glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1997; Suppl(1): 324.