



Uzun Dönem Glukokortikoid ve Siklosporin-A Kullanımına Sekonder Gelişen Osteoporotik Vertebra Fraktürleri: Olgu Sunumu

Osteoporotic Vertebral Fractures, Secondary Developing to Long Term Glucocorticoid and Cyclosporin-A Use: A Case Report

Selda Çiftçi, Jülide Öncü Alptekin, Zehra Duman, Cansu Mert, Rana Terlemez, Figen Yılmaz, Banu Kuran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Glukokortikoid kullanımı sırasında pek çok yan etkiyle karşılaşmaktadır. Osteoporoz kemik metabolizması üzeri sık görülen yan etkisidir. Yüksek dozda ve uzun süreli steroid kullanımı sırasında yan etki artar. Bu yazımızda, Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu nedeniyle yaklaşık 6 yıldır kontrolsüz glukokortikoid ve 3 yıldır siklosporin kullanımı sonucu dorsal ve lomber vertebralarda osteoporotik fraktür gelişen genç erkek bir olgu sunulmuştur. Sonuç olarak bu olgu, steroidlerin ve kombinasyon tedavilerinin gerekli endikasyonlarda, uygun doz ve süreyle kullanılmasını, hastaların düzenli takip edilmelerinin gerektiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, glukokortikoid, osteoporoz, sekonder osteoporoz, siklosporin, üveit

Abstract

Many side effects are encountered during the use of glucocorticoids. Osteoporosis is a common side effect of bone metabolism. The side effect increase with high dose and long-term use of steroids. In this article, we report a case of uncontrolled glucocorticoid use for 6 years due to ocular involvement due to Behçet's disease and a young male with osteoporotic fracture of the dorsal and lumbar vertebrae due to cyclosporine use for 3 years. To sum up, this case shows that steroids and combination treatments should be used with appropriate dose and duration in absolute indications and patients should be monitored in order.

Keywords: Behçet's disease, glucocorticoid, osteoporosis, seconder osteoporosis, cyclosporine, uveitis

Giriş

Glukokortikoidler, uygun tedavi dozlarında immünsüpresif ve anti-enflamatuvar etki gösteren ilaçlardır. Glukokortikoid kullanımı sırasında pek çok yan etki görülmektedir (1).

Osteoporoz, glukokortikoidlerin büyük oranda önlenemeyen bir yan etkisidir. Sistemik glukokortikoidler kemik yıkımını hem doğrudan hem de dolaylı yoldan etkiler, büyüme hormonu salınımını baskılar. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 sentezini inhibe eder. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu sonucunda osteoblastların sayısı ve aktiviteleri azalır. Osteoklastlar doğrudan aktiflenir. Ayrıca barsak mukozasından kalsiyum emilimi de azalır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımı artar. Sonrasında meydana gelen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Kemikğin yeniden yapılanması hızlanır, ancak osteoblastlar baskılandığı için yeterli kemik yapımı olmamaktadır. Sonuçta kemik rezorpsiyonu ve osteoporoz gelişir. Bu etkiler doz ve

süreyle yakın ilişkili olup, yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda yan etkiler artmaktadır (2-6).

Siklosporin ise immünmodülatör ilaçlar içinde önemli yere sahiptir. İmmün reaksiyonları kalsinörin ve substratı aktive T hücrelerinin nükleer faktörü aracılığıyla sağlar. Behçet üveiti gibi alevlenme ve remisyonlarla giden olgularda uzun süreli kullanımı gerekmektedir. Siklosporinin kemik üzerine iki yönlü etkisi bulunmaktadır. Tek başına monoterapi şeklinde uygulandığında kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olurken, glukokortikoid ile kombine tedavi yapılırsa osteoblast farklılaşmasını ve artışını inhibe ederek kemik kaybına sebep olur (7,8).

Bu yazımızda, Behçet hastalığına bağlı üveit nedeniyle uzun süre ve kontrolsüz glukokortikoid ve siklosporin kullanımı sonrası dorsal ve lomber vertebralarda osteoporotik kırık saptanan bir olgu nedeniyle, glukokortikoid ve siklosporin kombine tedavisinin kemik metabolizması üzerine olan yan etkilerini ve bu etkilerden korunma yöntemlerini sunmayı amaçladık.

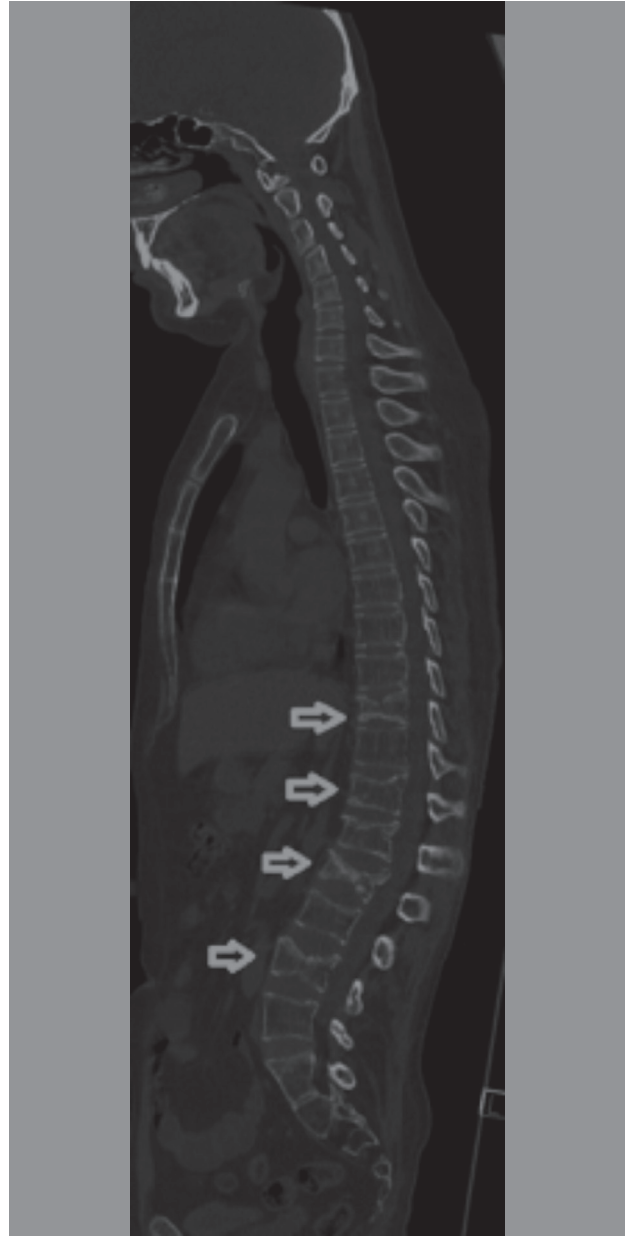
Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşında erkek hasta, L2 ve L4 lomber vertebral fraktür tanısıyla opere olmak üzere hastanemizin beyin ve sinir cerrahisi kliniğine yatırılmış ve bu esnada yürürken klinik içinde düşme sonucu T10, T12 ve L1 vertebralarında yeni fraktürler saptanmıştı. Hastanın öyküsünde 6 yıldır Behçet hastalığına bağlı üveit tanısıyla düzenli olarak aralıksız metilprednizolon kullanımı vardı. Tanı sonrası ilk 3 yılda yaklaşık olarak senede 10 defa üveit atağı geçirdiği öğrenildi. Bu atak dönemlerinde metilprednizolonun dozu 64 mg/gün düzeylerine çıkılmış, sonrasında dozu azaltılarak devam edilmişti. Üveit için remisyona sağlanamayınca son 3 yıldır tedavisine infliksimab 300 mg/ay ve siklosporin 100 mg 1x1 eklenmişti. Dört ay önce ağırlık kaldırma sonucu bel ağrısı başlamıştı. Hastanemizin beyin cerrahisi polikliniğine başvuran hastanın çekilen grafilerinde lomber vertebral fraktürleri saptanmış ve operasyon kararı alınmış, ancak yeni eklenen kırıklar ve sekonder nedenlerden dolayı opere edilmemişti. Hasta kliniğimize geldiğinde metilprednizolon 8 mg/gün, siklosporin 100 mg 1x1, infliksimab 300 mg/ay, alendronat sodyum 70 mg/hafta ve kalsiyum karbonat + kolekalsiferol 1x1 alıyordu.

Hastanın fizik muayenesinde sırt ve bel ağrısı fleksiyona gelmekle artıyordu. Gece uykudan uyandıran ağrısı yoktu. Yürüme mesafesi 150 metre kadardı. Ağrılarının derecesi visual analog skala'ya göre değerlendirildiğinde hareketle 5-6 iken, istirahat ve gece ağrısı yoktu. Batın alt kadrantlarında ve her iki uylukta erguvani renkte çok sayıda stria görüldü. Sternum üzerinde ve sırtta çok sayıda akneiform lezyon görüldü. Behçet tutulumu yönünde düşünülürdü. Hastanın hafif öne eğilerek küçük adımlarla yürüdüğü görüldü. Postür analizinde başın hafif öne eğik, omuzların protraksiyonda ve sol omuzun hafif deprese olduğu saptandı. Dorsal kifozu artmıştı. Torakolomber bölgede korse kullanımına bağlı evre 2 kadar 2x3 cm boyutlarında dekübit saptandı. Processus spinosus hassasiyeti özellikle alt torakal ve lomber bölgede saptandı. Bel hareketleri her yöne kısıtlıydı. Hastanın kırıklarının yeni olması sebebiyle el-yer mesafesi ve modifiye shober ölçümü yapılmadı. Düz bacak kaldırma, kontralateral düz bacak ve femoral germe testleri negatifti. Kalça, diz ve ayak bileği eklem hareket açıklıkları tamdı. Nörolojik defisit saptanmadı.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde L1-4 AP-Spine T-skoru: -3,6, Z-skoru: -3,3, femur boynu T-skoru: -1,0, ultra distal radius T-skoru: -0,9 saptandı. Hastanın 14.03.2016 tarihli spinal bilgisayarlı tomografisinde ve lomber vertebra lateral grafisinde T10, T12, L1, L2, L4 seviyesinde çökme fraktürüyle uyumlu görünüm saptanmıştı (Şekil 1, 2). Hemogramında lökositöz saptandı (beyaz kan hücresi: 16,28 10³ uL, nötrofil: %76, lenfosit: %14,8, eozinofil: %0,6, bazofil: %0,1). Bu tablo steroid kullanımıyla uyumlu bulundu. Laboratuvar değerleri normal olarak saptanan hastada, bakılan 25-OH vitamin D: 10,2, osteokalsin: 7,9 ng/mL (24-70) bulundu.

Tüm bu bulgular ışığında, hasta kontrolsüz steroid ve siklosporin kullanımına bağlı manifest osteoporoz olarak değerlendirilerek endokrinoloji konsültasyonu istendi. Mevcut tedavisine



Şekil 1. Tüm spinal bilgisayarlı tomografi

vitamin-D3 1x20 damla/gün eklenerek osteoporoz polikliniğinde takibe alındı. Kliniğimizde yattığı süreçte, hastanın beline transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve pulse-ultrason verildi. Egzersiz olarak yatarak ve oturarak postür egzersizleri, izometrik sırt egzersizleri verildi. Korse kullanımının devamı önerildi. Hastanın taburculuk öncesi ağırları geriledi. Visual analog skalaya göre hareketle ağrıları 2-3 iken, istirahat ve gece ağrısı yoktu. Yürüme mesafesi 300 metreye çıktı. Bel hareketleri her yöne kısıtlıydı. Hasta 1 ay sonra kontrol muayenesine çağırıldı. Kontrol muayenesinde şikayetlerinin gerilediği, yürüme mesafesinin arttığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde bel hareketlerinin her yöne kısıtlılığı devam ediyordu. Yeni kırık saptanmadı.



Şekil 2. Lomber direkt grafi

Tartışma

Behçet hastalığı, nedeni bilinmeyen enflamatuvar bir hastalıktır. En yaygın olduğu ülkeler; Türkiye, İran ve Japonya'dır. Türkiye'de 80-300/100,000 oranında görülür. HLA-B51 alleli ile ilişkilidir. Tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülser, üveit ve deri lezyonlarıyla karakterizedir. Sık görülen bulguların hepsi, göz bulguları hariç kendini sınırlar. Tekrarlayan üveit atakları körlüğe yol açabilir (9,10).

Behçet hastalığında görülen oküler tutulum, klasik üveit tanımından farklı olarak retina, optik sinir ve konjonktivada da enflamasyonla beraberdir. Behçet hastalığında oküler tutulum %50 civarındayken, genç ve erkek olgularda bu oran %70-80'lere çıkar (11-13).

Behçet hastalığına bağlı üveit tedavisinde ön segment tutulumlarında topikal ilaçlar kullanılabilirken, bizim hastamızda olduğu gibi arka segmentinde tutulduğu üveitlerde sistemik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Steroidler başta olmak üzere immün sistemi etkileyen ilaçlar kullanılır. Hastamız Behçet üveitine yönelik steroid, infliksimab ve siklosporin kullanıyordu. Erkeklerde osteoporoz nedenleri kadınlarla benzer olmakla beraber, %40-60 nedeni bulunabilmiştir. Hipogonadizm, glukokortikoid tedavisi, gastrointestinal hastalıklar, vitamin D eksikliği, anti-epileptik ilaçlar, hiperkalsiüri ve alkol alışkanlığı en sık nedenlerdir (14-16).

Glukokortikoid kullanımının, kemik üzerine etkisi süre ve doza bağlıdır. Kırık için risk, glukokortikoid dozu 5 mg/gün ve en az

3 aylık kullanımı kapsar. Kemik kaybı ilk yılda en yüksektir. Glukokortikoidlerin kemik üzerine yan etkilerini önleyebilmek için imkan dahilindeki en düşük dozda ve en kısa süreli kullanılması sağlanmalı, egzersiz önerilmeli, beslenmenin dengeli olması sağlanmalı, alkol ve sigara kullanımı önlenmelidir. Ayrıca kalsiyum ve D vitamini desteği yapılmalıdır. Kırık Risk Değerlendirme Programı ile hesaplanan risk analizine göre 10 yıllık kalça kırığı olasılığı >%3 ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı >%20 durumlarda ve T-skoru <-1,0 olup steroid kullanımına devam edilmesi gereken durumlarda farmakolojik tedavi yapılmalıdır. Steroid osteoporozunda ilk tedavi seçeneği oral bifosfanatlardır. Eğer tolere edilemiyorsa intravenöz (i.v.) bifosfanat tedavisi alternatiftir. Şiddetli osteoporozu (T-skoru <-3,5 kırık olmayan ya da T-skoru <-2,5 ve beraberinde kırık) olan olgularda teriparatid kullanılabilir. Bir yıllık bifosfanat tedavisine rağmen kırık meydana gelen hastalarda da teriparatid tedavisi verilebilir (17-19).

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin de özellikle steroid kullanımıyla birlikteyse kemik rezorpsiyonuna neden olur. Bu etki ilk aylarda ortaya çıkabilir (19). Tek başına etkisi tam olarak bilinmese de beraberinde steroid kullanımı olan olgularda kemik metabolizması yakından takip edilmelidir.

Sonuç olarak; glukokortikoidler ve siklosporin kemik üzerine osteoporotik etki göstermektedir. Bu nedenle uzun süreli ve beraber kullanımlarda; mümkün olan en düşük dozda kullanılmalı, kalsiyum, fosfat, D vitamini ve parathormon serum düzeyleri takip edilmeli, profilaktik olarak kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (1500-2000 IU/gün) desteği yapılmalıdır. Osteopenisi olup yüksek riskli grupta olan veya osteoporozu olan hastalara bifosfanat tedavisi verilmelidir. Kemik yoğunluğu gerileyen, yeni kırıklar meydana gelen hastalarda teriparatid kullanımı mutlaka düşünülmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., Konsept: F.Y., B.K., Dizayn: S.Ç., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., R.T., Analiz veya Yorumlama: J.Ö.A., Literatür Arama: S.Ç., Z.D., C.M., Yazan: S.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007;10:861-81.
2. Deogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:733-57.
3. Yalçın P. Glukokortikoid osteoporozu. *Romatizma* 2000;15:145-50.

4. Legand E, Audran M, Guggenbuhl P, Levasseur R, Chales G, Basle MF, et al. Trabecular bone microarchitecture is related to number of risk factors and etiology in osteoporotic men. *Microsc Res Tech* 2007;70:952-9.
5. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:2008-14.
6. Yeo H, Beck LH, McDonald JM, Zayzafoon M. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation. *Bone* 2007;40:1502-16.
7. Tetikoğlu M, Erdokur O, Mudun A, Tunç Y, Elçioğlu NE. Behçet üveiti tedavisinde Siklosporin A kullanımının etkinliği ve güvenilirliği. *Turk J Ophthalmol* 2008;38:389-92.
8. Hız Ö, Karaaslan G, Yazmalar L, Tekeoğlu İ. Uzun dönem glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen manifest osteoporoz ve sağ femur başı avasküler nekroz birlikteliği:Olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi* 2008;15:90-4.
9. Shipley M, Black CM, Denton CP, Compston J, O'Gradaigh D. Romatoloji ve kemik hastalıkları. İçinde: Kumar P, Clark M, editors. *Clinical Medicine* (F. Tabak, Ö. Tabak; Çev.) 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. p. 584-5.
10. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
11. Özyazgan Y. Ocular Involvement in Behçet's Disease. *Turkderm* 2009;43:48-53.
12. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-80.
13. Mochizuki M, Akduman L, Nusenblatt RB. Behçet's disease. In: Pe pose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby; 1996. p. 663-75.
14. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.
15. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995;123:452-60.
16. Seeman E, Mellon LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-83.
17. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82.
18. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *JAMA* 2006;295:1300-3.
19. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 9.Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık; 2016.