

## Steroide Bağlı Osteoporoz

### Steroid Induced Osteoporosis

Işıl Karataş Berkit, Yasemin Turan, Ömer Faruk Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Özet

Steroide bağlı osteoporoz, ilaca bağlı osteoporoz sebepleri arasında en yaygın görülenidir. Steroid kullanımına bağlı deri, göz gibi organları ve kas iskelet sistemi, santral sinir sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, immün sistem ve gastroenteral sistem gibi birçok sistemi etkileyen yan etkiler bulunmaktadır. Ancak bu yan etkilerin en yaygın ve en ciddi olanı ise kemik kaybına bağlı gelişen osteoporozdur. Kemik kaybı oranı steroid dozu ve kullanım süresine göre değişmektedir. Uzun dönem steroid kullanan hastaların %30-50'sinde kırık ortaya çıktığı bilinmektedir. Birçok insan steroid tedavisi altındadır. Fakat osteoporoz ve kırık riski açısından bir tedavi almamaktadırlar. Bu sebeple bu derlemede, steroid kullanımına bağlı osteoporoz fizyopatolojisi, tanı yöntemleri, korunma ve tedavi stratejileri sunulmuştur. (From the World of Osteoporosis 2009;15:83-8)

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, steroid tedavisi, kırık

### Summary

Steroid induced osteoporosis is the most prevalent form of drug induced osteoporosis. The usage of steroid therapy has various side effects which are associated with organs as skin, eye and many systems such as musculoskeletal system, cranial nervous system, endocrin system, cardiovascular system, immune system and gastrointestinal system. However the most common and serious of these side effects is bone loss leading to osteoporosis. The ratio of bone loss changes according to duration and dosage of steroid use. It is known that fractures occur in %30 to %50 of patients receiving long-term steroid therapy. Many people undergo steroids therapy but they are not treated for osteoporosis and fracture risk. Therefore pathophysiology, diagnostic methods, prevention and treatment strategies of steroid induced osteoporosis presents in this review. (Osteoporoz Dünyasından 2009;15:83-8)

**Key words:** Osteoporosis, steroid treatment, fracture

### Giriş

Günümüzde steroidler, romatoloji, nöroloji, hematoloji, dermatoloji, gastroenteroloji ve transplantasyon tıbbı gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Steroid kullanımına bağlı deri, göz gibi organlar yanı sıra kas iskelet sistemi, santral sinir sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, immün sistem ve gastroenteral sistem gibi birçok sistemi etkileyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ancak bu yan etkilerin en önemlisi ve en ciddi olanı ise kemik kaybına bağlı gelişen osteoporozdur (OP) (1,2).

Kemik kaybı oranı steroid tedavisinin ilk altı ayında en fazla görülmektedir (%5-15). Her yıl bu oranda %2'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kortikal kemiğe göre trabeküler kemik çok daha fazla oranda etkilenmektedir (3,4).

Bu derlemede, steroid kullanımına bağlı gelişen OP'nin fizyopatolojisi, tanı yöntemleri, korunma ve tedavi stratejileri güncel makaleler eşliğinde sunulmuştur.

#### Fizyopatoloji

Steroidler, kemik üzerine indirekt ve direkt olmak üzere iki yolla etki etmektedirler (2,5).

**1. İndirekt etkileri:** Steroide bağlı OP iki fazda ortaya çıkar. Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) erken fazda artmış kemik yıkımına bağlı azalma görülürken, geç fazda ise bozulmuş kemik yapımına bağlı azalma ortaya çıkmaktadır (5). Steroidler, D vitamininin aktivitesini bozarak barsaklardan kalsiyum emilimini azaltırken, böbreklerden de kalsiyum geri emilimini baskırlar. Bunun sonucunda sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir. Çoğu çalışmada steroid kullanımı ile artmış parathormon (PTH) düzeyleri arasında bir

ilişki olduğu gösterilememiştir (1,2,5). Bununla birlikte, steroidlerin daha çok trabeküler kemiği etkilediği ve hiperparatiroidizmin ise çoğunlukla kortikal kemik yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca steroidler, PTH reseptörlerinin sayılarını ve PTH'a olan afinitelerini değiştirerek, PTH duyarlılığını artırır. Kemikğin yeniden yapılanma hızı artar, ancak osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur. Sonuçta kemik rezorbe olmaktadır (5).

Steroidlerin bir başka indirekt etkisi ise gonadotropin sekresyonunu baskılayarak seks steroidlerinin düzeylerini azaltmalarıdır. Östrojen ve testosteron üretimini baskırlar ve böylece kemik yıkımı artar (1,2). Ayrıca steroidler, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1)'in salınımını düzenlerler. Hipotalamustan somatostatin sekresyonunu artırırken büyüme hormonu salınımını baskırlar ve osteoblastlardaki IGF-1 transkripsiyonunu azaltırlar. Ek olarak steroidler, kaslar üzerinde katabolik etki yaparlar ve böylece kas güçsüzlüğüne neden olarak düşme riskini artırır. Düşme sonrası kırık oluşabilmektedir (5).

**2. Direkt etkileri:** Osteoblastik hücrelerin replikasyonlarının ve değişimlerinin inhibe edilmesi, osteoblastların ve osteositlerin apoptozisinin uyarılması sonucunda görülen osteoblastların sayı ve fonksiyonundaki azalmalar, steroide bağlı OP patogenezinde önemli rol oynamakta ve bu da kemik yapımının baskılanması ile sonuçlanmaktadır. Osteoblastların üretimini azaltıp, apoptozisini artırarak kemik yapımını bu yolla baskılamaktadırlar (5). Bunun yanında steroidler, osteoblast maturasyonunu inhibe eden Dickoff-1 ve sklerostin gibi Wnt sinyal ileti yolu antagonistlerinin düzeyini arttırabilirler (5,6). Ayrıca steroidler kemik yapımında anahtar rol oynayan kemik morfogenetik protein 2'yi baskılayarak osteoblastik hücre değişimini inhibe ederler (1,5). Steroidler, kemik matris yapımını azaltırlar. Serum osteokalsin düzeyi doza bağlı olarak ilk 24 saat içinde düşmektedir. Kemik alkalen fosfataz düzeyi ise azalmaktadır. Ayrıca osteoklastları direkt olarak inhibe etmektedirler. Steroidlerin diğer direkt etkileri arasında stromal ve osteoblastik hücrelerdeki nükleer faktör kapa B reseptör aktivatörü ligandının (RANKL) salınımını arttırmaları ve RANKL'in solubl tuzak reseptörü olan osteoprotegerinin (OPG) ekspresyonunu azaltmaları sayılabilir. Bilindiği gibi RANKL osteoklast matürasyonunu sağlarken, OPG ise RANKL aktivitesini azaltmaktadır. Bunun yanı sıra steroidlerin, RANKL varlığında osteoklastogenezi stimüle eden makrofaj koloni stimüle edici faktörün (M-CSF) ekspresyonunu arttırdıkları bilinmektedir (2,7). Ek olarak, osteoklastlar, üzerine direkt etki ile osteoklastogenezi inhibe eden interferon-beta gibi otokrin sitokinlerin salınımını baskıladıkları rapor edilmiştir (5). Şekil 1'de steroidlerin direkt ve indirekt etkilerinden bazıları özetlenmiştir.

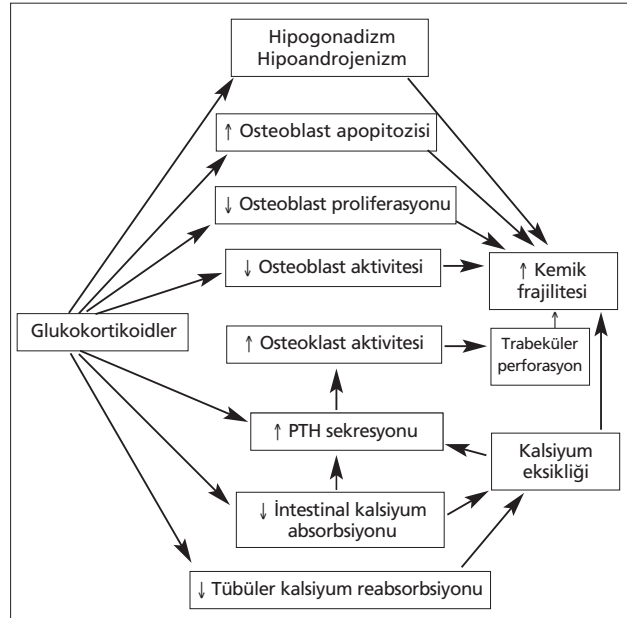
#### İnhale Steroidler ve Osteoporoz

İnhale steroidler de kronik akciğer hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanılan inhale steroidlerin listesi Tablo 1'de verilmiştir (8).

Uzun süre steroid kullanan postmenopozal kadınlarda inhale kortikosteroid ve oral kortikosteroid kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkileri araştırılmış ve KMY açısından farklılık bulunmamıştır (9). İnhale kortikosteroid kullanan astımlı prepubertal dönemdeki çocukların KMY değerlerinin incelendiği bir başka çalış-

mada inhale kortikosteroid kullanımı ile ilaç kullanım süresinin KMY'yi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (10). Langhammer ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise 65,225 erişkin kişi üzerinde inhale kortikosteroid kullanımının KMY üzerine etkisi incelenmiş ve inhale kortikosteroid kullanımının düşük kemik kütlesi varlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (11). Yine hasta sayısının (170,818) yüksek olduğu bir çalışmada inhale steroid kullanan hastalarda kullanmayanlara göre vertebral fraktür riskinde %50, kalça fraktür riskinde %20, nonvertebral fraktür riskinde ise %20 artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada inhale steroid dozu ile KMY üzerine olan etkisi ilişkili bulunmuştur (12). Benzer olarak bir meta-analiz sonucu yüksek doz inhale steroid kullananlarda (>1,5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) kemik dansitesinde belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir (13).

İnhale steroid kullanıcılarında da kırık riski yüksek olmakla birlikte, bu artışın biraz da zemindeki solunum hastalığından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca inhale steroidlerin sadece solunum yolunda değil aynı zamanda sistemik etki de yapması inhale steroidlerin dağılımına bağlanmıştır. Buna göre; inhale steroidlerin %10'u küçük hava yollarında etkili olmakta, %80'i ağız farinks boşluğunda kalmaktadır ve ağız çalkalanarak atılmakta veya yutularak absorbe olmaktadır. %5'i iletili hava yollarında tutulur. Hava yollarında lokal etki yapar. Absorbsiyonla kan dolaşımına geçmektedir. %4'ü alveolere ulaşır ve absorbsiyonla kan dolaşımına karışmakta-



Şekil 1. Steroidlerin kemik üzerine etkileri

Tablo 1. İnhale steroid preparatları

- Beklametazon-Dipropionat
- Budesonid
- Flunisolid
- Flutikazon propionat
- Mometazone furoat
- Triamsinolon asetonit
- Siklosonid

dır. %1'i ise ekspirasyonla dışarı atılmaktadır. Bu sebeple inhale steroidler de büyük bir oranda kan dolaşımına karışıp sistemik etkiler oluşturmaktadır (14).

Kemik üzerinde en az zararlı etki gösteren inhale steroidin budesonid olduğu ve bunu beklometazin dipropionat ve triamsinolonun izlediği bildirilmiştir (14).

#### Kırık Riski

Kemik kaybı oranı steroid dozu ve kullanım süresine göre değişmektedir. Klasik olarak en az üç ay boyunca 7,5 mg veya daha yüksek dozlarda steroid kullanımı ile kemik kaybı belirginleşmektedir. Kırık gelişimi günlük 2,5 mg dozda prednizon kullanılmaya başlanmasından sonra üç ay içinde görülebilmektedir (4). Kronik steroid kullanan hastaların %30-50'sinde kırık ortaya çıkmaktadır (4). Steroid tedavisi ile KMY'den bağımsız olarak kırık riski artmaktadır. Özellikle tedavinin ilk 3-6 ayında kırık riski hızlı bir şekilde artarken tedavinin sonlandırılmasından sonra kırık riskinde azalma görülmektedir. Kırık gelişme riskinin dozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Kalça ve vertebral kırık gelişme riskinin, yüksek doz (>7,5 mg prednizon) glukokortikoid tedavisi alanlarda, düşük doz glukokortikoid kullananlara göre iki kat arttığı bulunmuştur (7). Lomber vertebralar ve proksimal femur bölgesi, glukokortikoid kullanımı ile oluşabilecek kemik kaybına ve kırığa en yatkın bölgeler olarak bilinmektedirler. Glukokortikoid tedavisi alanlarda kırık insidansı, glukokortikoid tedavisi almayanlara göre 1,3 ile 2,6 kat artmıştır. Tedavinin sonlandırılmasından sonra kırık riskinde azalma görülmektedir (15,16). Steroid tedavisi kullanımı esnasındaki risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir (4).

Oral steroidler ve alt gruplarının listesi Tablo 3'de verilmiştir. Bu steroidler arasında bulunan deflazokortun kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisinin prednisondan daha az olduğu bilinmektedir. Barsaktan kalsiyum emilimini daha az etkiler, hiperkalsiüri etkisi daha azdır. Dolayısı ile kemik kaybı da daha az olmaktadır. Ancak inflamatuvar patolojilerde etkinliği prednisondan düşüktür. Daha yüksek dozlarda kullanmak gerekli olabilir (17).

#### Tanı

Oral steroid tedavisinin KMY'de azalma oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle steroid tedavisinin başlandığı ilk birkaç ay içinde kemik kaybı ortaya çıkar ve genellikle kortikal kemiğe göre vertebra ve proksimal femurdaki trabeküler kemik daha çok etkilenir (7). Yıllık trabeküler kayıp %25'e kadar çıkabilir. Ancak düşük dozda, uzun süreli kullanım sonucu kortikal kemiğin de etkilendiği gösterilmiştir (6). Steroid OP'sinde kemik yapısının değerlendirilmesinde, Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA), kantitatif kom-

puterize tomografi (QCT), kantitatif ultrasonografi (QUS), magnetik rezonans görüntüleme yönteminden yararlanılabilmektedir. Spesifik olarak trabeküler kemiği değerlendirmek için QCT'nin oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak radyasyon riskinin fazla olması kısıtlayıcı taraftır (18). Trabeküler kemik kaybını gösterebilen QUS, kemik dansite ve strüktüründe meydana gelen değişikliklere çok duyarlıdır (19). Tüm bu yöntemler arasında, DXA'nın KMY'yi belirlemedeki etkinliği çok sayıda çalışmada kanıtlanmış ve çoğu yazar tarafından 'altın standart' olarak tanımlanmıştır (20). İki ayın üzerinde steroid tedavisi planlanan hastalara KMY ölçümü yapılması önerilmektedir (2). Laboratuvar yöntemlerinden, steroid uygulamasına bağlı kemik formasyon değişikliğini en doğru osteokalsin yansıtmaktadır. Kemik rezorpsiyonunu takipte ise kullanılan en güvenilir belirteçlerin piridinolin ve deokspiridinolin olduğu rapor edilmiştir (21).

#### Koruyucu Önlemler

Steroid tedavisi alan hastalar kemik kaybının azaltılması için OP'ye yol açacak ek risk faktörleri yönünden değerlendirilmelidirler. Hastalara sigara ve alkolü bırakma, kafein alımını azaltma, yük bindiren egzersizlere başlama, düşme riskini azaltıcı önlemler alma gibi öneriler vererek yaşam şekillerini düzenlemeleri sağlanır (2,7). 2001 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), steroide bağlı OP'nin önlenmesi ve tedavisini içeren bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzun içeriği Tablo 4'de verilmiştir (22).

Steroide bağlı OP'yi önlemek için, steroidler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa periyotlarda kullanılmalıdır. Mümkünse lokal formlar daha çok kullanılmalıdır. Genç veya uzun süre, yüksek doz steroid verilecek hastalarda deflazokort tercih edilmelidir (23). Bunun yanında hastalar sigara, alkol ve kafein kullanımlarını sınırlamalı, yük bindiren aktivitelere yönlendirilmeli, düşme riskini azaltıcı önlemler almalıdırlar (2).

Steroide bağlı OP'nin önlenmesinde ve tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Kalsiyum (1000-1500 mg/gün) ve 800-1000 IU/gün dozunda D vitamini veya aktif D vitamini (alfakalsidol 1µg/gün ve kalsitrol 0,5µg/gün) kullanımı ile uzun süreli düşük veya orta doz glukokortikoid tedavisi alanlarda kemik kütlelerinde azalma görülmezken, orta veya yüksek doz steroid kullananlarda kemik kaybını önlemede yetersiz kalır (21). Bu nedenle antirezorptif ajanlar, steroide bağlı OP tedavisinde etkilidirler. Özellikle bifosfanatların hem kemik kaybının önlenmesinde, hem de OP tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bunun yanında kalsitoninler de tedavide kullanılırlar. Ayrıca hormon replasman tedavisi ve teriparatid gibi anabolik ajanlar da diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (1,2,22,24).

**Tablo 2.** Steroid osteoporozu için risk faktörleri

- Yüksek dozda kullanım
- Uzun süreli kullanım (>3 ay)
- Kadın hastalar
- Postmenopozal hastalar
- Önceki bilateral ooferektomi öyküsü
- 15 yaşın altındaki gençler
- 65 yaş üstü
- İnflamatuvar romatizmal hastalık
- İnaktif yaşam
- Vücut kütle indeksinin düşük olması

**Tablo 3.** Oral steroid preparatları

Kısa etkililer	Kortizol Kortizon
Orta etkililer	Prednizon Metilprednizon Prednizon
Uzun etkililer	Triamsinolon Deksametazon Betametazon Deflazakort
Mineralokortikoidler	Kortikosteron Fludrokortizon

## Tedavi

### Kalsiyum ve D Vitamini

Birçok kılavuzda steroid tedavisine başlayan tüm hastalara 1000-1500 mg/gün dozunda kalsiyum ve 800-1000 IU/gün dozunda D vitamini verilmesi önerilmektedir (2, 6). Bir meta-analizde lomber vertebradaki steroide bağlı OP'de kalsiyum ve D vitamini tedavisinin, tedavi verilme- yen veya sadece kalsiyum verilen gruba göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (2). Özellikle steroid tedavisine yeni başlayan hastalara aktif D vitamini verildiğinde, hiperkal- semi ve hiperkalsiüri açısından hastalar düzenli takip edilmelidirler (22).

### Antiresorptif Ajanlar

Steroid kullanımı ile kemik yapımı azalırken, kemik yıkı- mı artmaktadır. Bu nedenle steroid kullanımına bağlı ke- mik kaybının önlenmesinde ve tedavisinde antiresorptif ajanlar kullanılabilir. Tedavide kullanılacak ajanlar, hor- monlar, bifosfonatlar ve kalsitoninlerdir (22).

### Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Uzun süreli steroid tedavisi alan hastalarda, hipofiz bezin- den luteinize hormon (LH) ve folikül stimülize edici hor- mon (FSH) sekresyonunun, over ve testislerden ise hormon üretiminin baskılandığı hipogonadizm tablosu oluşabilir. Böyle bir durumda hormon takviyesi verilmelidir (5,22).

Yapılan çalışmalarda HRT tedavisinin uzun süreli düşük ve orta doz steroid tedavisi alan postmenopozal bayan- larda kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Steroid kulla- nan ve menstrual siklus düzensizliği (oligomenore-ame- nore) olan premenapozal bayanlara, kontrendikasyon yoksa oral kontraseptif veya siklik östrojen ve progester- on tedavisi verilmelidir (6,22).

HRT'nin steroide bağlı OP'de lomber vertebra KMY'si üzerine olumlu etkilerinin yanında, post-menapozal ba- yanlarda invaziv meme kanseri, koroner arter hastalığı, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve inme gelişme riskini arttırdığını gösteren güçlü kanıtlar da vardır. Gü- nümüzde steroid kullanan hastalara verilen HRT tedavisin- in etkileri ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. HRT

tedavisinin klimakterik semptomları, kolon ve endomet- riyal kanser riskini ve kalça kırığını azaltması gibi yararlı etkileri de vardır. Bu nedenle HRT için hastanın şu anki sağlık durumu ve uzun dönemde gelişebilecek kompli- kasyonlar göz önünde bulundurulup, kar-zarar hesabı yapılarak tedaviye başlama kararı verilmelidir (1,2).

Glukokortikoid tedavisine sekonder gelişen hipogona- dizmi, serum testosteron düzeyi düşük erkek hastalara replasman tedavisi verilmelidir. Amaç testosteron düzeyi- ni fizyolojik sınırlarda tutmaktır. Testosteron preparatla- rı kısa ve uzun etkili intramüsküler enjeksiyonlar, trans- dermal bantlar ve jellerden oluşur. Tedavi sırasında pros- tat kanseri gelişimi açısından hastalar düzenli takip edil- melidirler ve prostat kanseri varlığı tedavinin kesin kon- trendikasyonudur (22).

### Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteosit ve osteoblastların apoptozisini önleyip, osteoklast aktivitesini azaltıp, apoptozisini uya- rarak kemik kaybını önlerler, KMY'yi arttırırlar ve steroid kullananlardaki en sık kırık tipi olan radyografik vertebr- al fraktür riskini azaltırlar (7,23). Bifosfonatlar, Ca ve D vitamini desteği ile birlikte steroid kullanan üç grup has- taya verilmelidir:

1. Steroid tedavisi almaya yeni başlayan hastalara, kemik kaybını önlemek için,
2. Uzun süreli steroid tedavisi alan ve OP ve osteoporotik fraktürü olan hastalara,
3. Uzun steroid tedavisi alan ve HRT kullanırken kırık gelişen veya HRT'yi tolere edemeyen hastalarda kullanılmalıdır (22). Steroid kullanımına bağlı kemik kaybının önlenmesinde ve tedavisinde pamidronat, etidronat, klodronat, alen- dronat ve risedronat kullanımı önerilmektedir (7).

### Risedronat

Steroide bağlı OP tedavisinde veya önlenmesinde 5 mg/günlük dozda Risedronat kullanılması FDA tarafın- dan önerilmektedir. Uzun dönem steroid kullanan 224 hastada kemik kaybının önlenmesi için verilen risedronat ve plasebo tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, te- daiden 1 yıl sonra günlük 5 mg dozda risedronat teda-

**Tablo 4. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) glukokortikoide bağlı osteoporozun önlenmesi ve tedavisini içeren önerileri**

<b>Glukokortikoid (<math>\geq 5</math> mg/gün prednison ve eşdeğerleri) tedavisi başlanan ve <math>\geq 3</math> ay süre ile devamı planlanan hastalar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporoz risk faktörlerinin azaltacak şekilde yaşam biçimlerini düzenlemelidirler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigarayı bırakma</li> <li>• Alkol tüketimini azaltma</li> </ul> </li> <li>• Yük verici fiziksel egzersizler yapma</li> <li>• Kalsiyum ve D vitamini kullanımı</li> <li>• Bifosfonat tedavisi başlanmalı (premenapozal bayanlarda dikkatli kullanılmalı)</li> </ul>
<b>Uzun dönem glukokortikoid (<math>\geq 5</math> mg/gün prednison ve eşdeğerleri) tedavisi alan hastalar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporoz risk faktörlerinin azaltacak şekilde yaşam biçimlerini düzenlemelidirler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigarayı bırakma</li> <li>• Alkol tüketimini azaltma</li> </ul> </li> <li>• Yük verici fiziksel egzersizler yapma</li> <li>• Kalsiyum ve D vitamini kullanımı</li> <li>• Gonadal hormon yetersizliği veya klinik gereklilik durumunda hormon replasman tedavisi verilmeli</li> <li>• Lomber omurga ve/veya kalçanın KMY ölçümü yapılmalı <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eğer normal değilse (T skoru -1'in altında)</li> </ul> </li> </ul> <p>Bifosfonat tedavisi başlanmalı (premenapozal bayanlarda dikkatli kullanılmalı)</p> <p>Bifosfonatların kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ikinci seçenek olarak kalsitonin verilmelidir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KMY normal ise yılda bir veya iki yılda bir ölçüm tekrarlanmalıdır.</li> </ul>

visi alan grupta lomber, femur boyun ve femur trokanter KMY'sinde değişiklik saptanmazken, plasebo alan grupta bu üç bölgenin KMY'sinde belirgin azalma olduğu görülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında, risedronat alan grupta vertebral fraktür insidansında %71 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (7,15).

#### **Alendronat**

FDA tarafından steroide bağlı OP tedavisinde günlük 5 mg dozda, östrojen almayan post-menapozal bayanlarda ise günlük 10 mg dozunda kullanılması önerilmektedir. Okada ve ark.'larının son yıllarda yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz steroid tedavisi altındaki premenopozal bayanlarda, alendronat (5 mg/gün) ve alfa-kalsidiol (1 microg/gün) tedavisinin kombine kullanımının altı ay sonra kemik kaybını ve kırık riskini belirgin oranda azalttığı rapor edilmiştir (25).

#### **Etidronat**

Etidronat, 400 mg/günlük oral dozda 2 hafta boyunca verilir ve sonrasındaki 10 hafta boyunca da kalsiyum tedavisi uygulanır. Bu tedavi şeması her 3 ayda bir tekrarlanır. Etidronatın, lomber vertebra ve femur trokanterde kemik kaybını önlerken, femur boyun ve radius KMY'sini etkilemediği gösterilmiştir (2,7).

#### **Pamidronat**

Pamidronat başlangıçta 90 mg'lık infüzyon şeklinde uygulanır ve steroid tedavisi devam ettiği sürece her üç ayda bir 30 mg dozunda tekrarlanır (2,7). Steroid tedavisi alan hastalarla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bir yıl boyunca aralıklı intravenöz pamidronat alan grupta lomber vertebra KMY'sinde %19,6 artış saptanırken, tek başına kalsiyum alan grupta ise KMY'de %8,8 oranında azalma görülmüştür (1,2).

#### **Zoledronat**

Steroide bağlı OP'nin önlenmesi ve tedavisinde 5 mg'lık tek doz zoledronat infüzyonu ile günlük 5 mg dozda risedronatın etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, risedronata göre lomber vertebra, femur boyun, torakanter ve total kalça KMY'sinde zoledronat alan grupta belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak tek doz zoledronat infüzyonunun, günlük risedronat tedavisine göre kemik döngüsünün daha fazla baskılandığı gösterilmiştir (6). Bununla birlikte zoledronat kullanımı ile oluşabilecek kardiyovasküler yan etkiler konusundaki şüpheler netlik kazanmamıştır (2).

#### **Kalsitonin**

Subkutan ve intranasal olarak kullanılan kalsitonin direkt olarak osteoklastlar üzerine etkilidirler (7). Osteoklastlar üzerindeki spesifik reseptörler aracılığı ile kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Uzun süreli steroid tedavisi alan hastalarda lomber vertebra KMY'sini arttırırken, femur boyun KMY'sine etki etmez (22). Bunun yanında radyografik vertebral fraktür riskini azaltmadığı gösterilmiştir (6,22). Bifosfonatların kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda kalsitonin ikinci seçenek olarak kullanılabilir (22).

#### **Flor**

Flor iyonu osteoblast mitozunu uyarak etki eder. Glukokortikoide bağlı OP tedavisine uzun dönem kullanılan flor tedavisi eklendiğinde, vertebral KMY'de sürekli bir artış gözlemlenir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada iki yıl sonunda, kalsiyum ile birlikte günde iki kez 100 mg sodyum monoflorofosfat tedavisi verilen grupta lomber vertebra KMY'sinde %11 oranında bir artış olur-

ken, sadece kalsiyum tedavisi alan grupta %1,2 oranında bir artış olduğu saptanmıştır. Fakat iki grup arasında yeni vertebral fraktür gelişme oranı açısından bir fark görülmemiştir. En fazla etkisi trabeküler kemikte olduğu için steroid OP'sinde faydalı olabilir. Ancak flor tedavisi ile vertebra KMY'sinde artış görülürken, glukokortikoide bağlı osteoporotik kırıkların oluşumunu önlenmediği ve femur KMY'sinde etkili olmadığı gösterilmiştir (1,22). Bu nedenle ciddi kemik kaybı olan olgularda anti-rezortif ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (1,2).

#### **Anabolik Ajanlar**

Rekombinant insan paratiroid hormonu (rhPTH[1-34]) olan teriparatid, direkt olarak osteoblast hücre sayısını arttırır, yeni kemik oluşumunu uyarır böylece vertebra ve kalça kemik kütlelerini arttırır ve kemiğin mikromimari yapısını düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca vertebral ve non-vertebral fraktürleri azalttığı bildirilmiştir (5,7). Saag ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada en az üç ay steroid tedavisi alan hastalara randomize olarak günlük subkutan enjeksiyon şeklinde teriparatid veya haftalık 70 mg dozunda alendronat tedavisi uygulanmış ve bu çalışmanın 36 aylık izlem sonucunda lomber vertebra ve femur KMY'sinde alendronat grubunda sırasıyla %5,3 ve %2,6, teriparatid grubunda ise sırasıyla %11 ve %5,1 oranında artış görülmüştür. Teriparatid grubunda yeni radyografik vertebral fraktür gelişme oranı %1,7 iken, alendronat grubunda %7,7 olduğu bildirilmiştir (6).

Büyüme hormonu da bir anabolik ajandır. Protein sentezini ve osteoblast aktivitesini stimüle eden rekombinant büyüme hormonu, steroid OP'sinde denenmektedir (22).

#### **Yeni Tedavi Ajanları**

##### **1. CD40 ve CD40L**

Steroide bağlı OP için geliştirilebilecek yeni ilaçların hedefi CD40-CD40L kompleksi olabilir. CD40 ve CD40L tümör nekroz faktör süper ailesine bağlı bir reseptör-ligand çiftidir. Yeni yapılan çalışmalarda osteositlerde ve osteoblastlarda bol miktarda CD40 reseptörünün bulunduğu ve CD40L'nin bu hücreleri steroid kullanımına bağlı tetiklenen apoptozisten koruduğu belirtilmiştir. Bunun yanında CD40-CD40L kompleksinin kemik yapımında rolü olabileceği gibi osteoklastların yapımında ve yaşam süreleri üzerinde etkileri olabileceği bildirilmiştir (26).

##### **2. Calbindin-D28**

Barsak ve böbrekteki kalsiyum transportundaki sürecini hızlandıran orijinal kalsiyum bağlayan bir proteindir. Bu protein, apoptotik hücrelerin ölümüne karşı koruyucu rol oynamaktadır. Son zamanlarda, steroid OP'sinde osteoblastik ve osteositik hücre apoptozisini önlediği deneysel koşullarda gösterilmiştir (27).

##### **3. Katepsin K İnhibitörleri**

Katepsin K inhibitörleri osteoklast aracılı kemik yıkımını baskılayarak etki ederler. Bu nedenle kemik yıkımının arttığı steroide bağlı OP'de terapötik etkinliğinin olabileceği düşünülmektedir (2).

Sonuç olarak; steroide bağlı OP, ilaca bağlı OP sebepleri arasında en yaygın görülenidir. Birçok insan çeşitli nedenlerle steroid tedavisi almaktadır. Ancak OP ve kırık riski açısından bir tedavi almamaktadırlar. Kemik kaybının steroid tedavisi başladıktan kısa bir süre içinde ortaya çıkabileceği bilinmeli, hastalar bilgilendirilmeli, kemik kaybını önleyici önlemler alınmalı ve tedaviler uygulanmalıdır.

**Kaynaklar**

- Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:337-49.
- De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008;99:23-43.
- Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003;70:109-18.
- Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008;31:2-6.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
- Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:23-6.
- Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:39-47.
- Türktaş H. Astım Tedavileri. Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi. Türktaş H (ed). Turgut yayıncılık, İstanbul 2007; p:27-46.
- Elmståhl S, Ekström H, Galvard H, Johnell O, Gerhardsson de Verdier M, Norjavaara E. Is there an association between inhaled corticosteroids and bone density in postmenopausal women? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:91-6.
- Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:379-84.
- Langhammer A, Norjavaara E, de Verdier MG, Johnsen R, Bjermer L. Use of inhaled corticosteroids and bone mineral density in a population based study: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT Study). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:569-79.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-8.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
- Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986;41:118-24.
- Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004;26:1-14.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
- Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:8-12.
- Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36:43-9.
- Daens S, Peretz A, de Maertelaer V, Moris M, Bergmann P. Efficiency of quantitative ultrasound measurements as compared with dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of corticosteroid-induced bone impairment. *Osteoporos Int* 1999;10:278-83.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.
- Lems WF, Van Veen GJ, Gerrits MI, Jacobs JW, Houben HH, Van Rijn HJ, et al. Effect of low-dose prednisone (with calcium and calcitriol supplementation) on calcium and bone metabolism in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1998;37:27-33.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
- Eastell R. Assessment of bone density and bone loss. *Osteoporos Int* 1996;6:3-5.
- Khan YK, Kalaaji AN, Clarke BL. Glucocorticoid-induced osteoporosis in dermatologic practice: a review. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1053-9.
- Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
- Liu Y, Porta A, Peng X, Gengaro K, Cunningham EB, Li H, et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner Res* 2004;19:479-90.
- Ahuja SS, Zhao S, Bellido T, Plotkin LI, Jimenez F, Bonewald LF. CD40 ligand blocks apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha, glucocorticoids, and etoposide in osteoblasts and the osteocyte-like cell line murine long bone osteocyte-Y4. *Endocrinology* 2003;144:1761-9.

**KONGRE TAKVİMİ****18-21 Mart 2010**Cornelia Diamond Golf Resort  
Belek/Antalya**5-8 Mayıs 2010**

Floransa/İtalya

**26-30 Haziran 2010**

Glasgow/İskoçya

**23-26 Mart 2011**

Valencia/İspanya

4. Ulusal Osteoporoz Sempozyumu  
"Yaşlanan Kemik, Kırılan Kemik"  
[www.kirilgankemik.org](http://www.kirilgankemik.org)World Congress on Osteoporosis  
IOF WCO - ECCEO10  
[www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)37. European Symposium on Calcified Tissues  
ECTS 2010  
[www.ectsoc.org](http://www.ectsoc.org)11. ECCEO  
[www.ecceo11.iof.org](http://www.ecceo11.iof.org)