

Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olanlarda Glukokortikoid Kullanımının Kemik Kütlesi Üzerine Etkisi

The Effect of Glucocorticoids on Bone Mass in Patients with Asthma and Chronic obstructive Pulmonary Disease

Evrım Karadağ Saygı*, Demet Ofloğlu*, Feyza Ünlü Özkan*, Sait Karakurt*,

ÖZET

İnhale steroidler ve bronkodilatatörler, bronşial astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının (KOAH) idame tedavisinde kullanılan temel ajanlardır. Günümüzde uzun süreli sistemik steroid kullanımının osteoporozu neden olduğu bilinmektedir. Fakat inhale steroidlerin ve bronkodilatatörlerin bu yöndeki etkileri halen araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, astım ve KOAH'ı olan hastalarda inhale/oral steroid ve bronkodilatatör kullanımının kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Çalışmaya bronşial astım (44) ve KOAH'ı (9) olan toplam 53 hasta dahil edildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapıldı ve osteoporoz açısından risk faktörleri incelendi. KMY ölçümü dual enerji x-ray absorpsiyometre ile lomber bölge (L2-L4), femur boynu ve ward's üçgeninden yapıldı (LUNAR). Hastalar kullandıkları ilaçların tiplerine göre üç grupta sınıflandırılarak incelendi. İnhale steroid ve bronkodilatatör kullanan 26 hasta birinci gruba, sadece bronkodilatatör kullanan 18 hasta ikinci gruba ve sistemik steroid ve bronkodilatatör kullanan 9 hasta ise üçüncü gruba dahil edildi. Lomber bölge KMY, T ve Z skorları ile femur boynu Z skoru değerleri sistemik steroid alan grupta diğer iki gruba göre düşük bulundu ($p<0.05$). İnhale steroid ve bronkodilatatör kullananlarla sadece bronkodilatatör kullananlar arasında ise her üç bölgede de KMY, T ve Z skoru değerlerinde fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Sonuç olarak, KOAH'lı hastalarda sistemik steroid kullanımının inhale steroid kullanımına göre kemik mineral yoğunluğunu olumsuz yönde daha fazla etkiledikleri kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Bronşial astım, glukokortikoid osteoporozu, kemik kaybı, kemik mineral yoğunluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), osteoporoz

SUMMARY

Inhaled corticosteroids and bronchodilators have become a key element in the maintenance treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is well known that long-term systemic steroid use causes osteoporosis, whereas inhaled corticosteroids and bronchodilators have been discussed to be cause of such side-affect. The aim of this study was to detect the effect of long term inhaled/oral steroids and bronchodilators on bone mineral density (BMD) with asthma and COPD. Fifty-three patients with bronchial asthma (n=44) and COPD (n=9) were enrolled in this study. BMD were measured and risk factors for osteoporosis were detected. BMD measurements of lumbar area of the spine (L2-4), neck of femur and femoral ward's triangle zone were performed by the dual energy x-ray absorptiometer (LUNAR). 53 patients evaluated in three groups according to treatment type; 26 patients were using inhaled corticosteroids and bronchodilators (group 1), 18 patients were using only bronchodilators (group 2) and 9 patients were using (group 3) oral corticosteroids and bronchodilators. There were significant differences between group 3 and other two groups in terms of BMD, T and Z scores of the lumbar and femoral neck ($p<0.05$). No difference in BMD, T and Z scores was noted between group 1 and group 2 ($p>0.05$).

As a result, we suggest that systemic corticosteroids negatively affect bone mineral density more than inhaled corticosteroids in patients with COPD.

Key words: Bronchial asthma, bone loss, bone mineral density, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), glucocorticoids induced osteoporosis, osteoporosis

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

GİRİŞ

Osteoporoz azalmış kemik mineral yoğunluğu ile birlikte mikromaride yapısal değişikliklerin oluştuğu ve kırık riskinin arttığı metabolik bir kemik hastalığıdır (1). İlaçlara bağlı olarak gelişen osteoporoz, en sık steroidler nedeniyle oluşmaktadır (2). Bronşial astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava yollarının kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Özellikle bu hastalıkların atakları sırasında sistemik glukokortikoidlere başvurulmaktadır. KOAH'lı olan hastaların yaklaşık % 36-60'ında osteoporoz gelişmekte olup bu da hastalığın kendisi ve tedavisinde kullanılan glukokortikoidlerin etkisiyle olmaktadır (3). Epidemiyolojik verilerden elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar olmakla birlikte, 7,5-10 mg/gün prednizon'a eşdeğer dozun bir yıldan uzun süreli kullanımında % 30-50 oranında kemik kaybına bağlı kırık riski bildirilmektedir. Vertebra ve kalça kemikleri osteoporotik kırıkların en sık görüldüğü alanlar olup, bu bölgelerde aynı zamanda trabeküler kemik kaybı belirgindir (4).

Sistemik steroidlerin yanı sıra inhale steroidler ve bronkodilatatörler, bronşial astım ve KOAH tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar hastalıkların kontrolünde etkin olup, tedavi edici ajanlar değildir. Bu nedenle uzun dönem, kimi zaman ömür boyu ve yüksek dozlarda kullanımları gerekmektedir (5,6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda inhale steroidlerin oral steroidler gibi kemik üzerine olumsuz yönde etkilerinin olup olmadığı halen araştırılmaktadır (7).

Bu çalışmada astım veya KOAH'lı olan hastalarda inhale ve sistemik steroid ile bronkodilatatör kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 44 bronşial astım ve 9 KOAH'lı, en az 3 ay süre ile oral veya inhale steroid ve bronkodilatatör kullanan toplam 53 hasta dahil edildi. Astım ve KOAH dışında sistemik steroid kullanımı olanlar, hamileler ve kemik metabolizmasını etkileyen hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. İn hale kortikosteroid, bronkodilatatör ve sistemik steroid kullanımlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı. İn hale steroid ve bronkodilatatör kullanan 26 hasta birinci gruba, sadece bronkodilatatör kullanan 18 hasta ikinci gruba ve sistemik steroid ve bronkodilatatör kullanan 9 hasta ise üçüncü gruba dahil edildi. Hastaların mevcut hastalığa maruz kaldıkları süre,

toplam kullandıkları glukokortikoid dozları sorgulandı. Hastaların günlük kullandıkları doz miktarları ile kümülatif dozları oral steroid kullananlarda prednizon eşdeğeri, inhale steroid kullananlarda ise flutikazon eşdeğeri olarak hesaplandı. Alkol, sigara kullanımı, hafif bir çarpma veya düşme sonrası kırık öyküsü ve fiziksel aktivite düzeyleri incelendi. Haftanın 3 günü en az 20 dk süre ile yürüyüş yapanlarda fiziksel aktivite "+" olarak kabul edildi. Dual enerji x-ray absorpsiyometre (DXA) (LUNAR) yöntemi ile lomber bölge (L2-L4) ve femurdan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri elde edildi. Laboratuvar incelemesinde tüm hastaların kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz değerlerini içeren rutin hematolojik incelemeler yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ilişkiyi değerlendirmek için Kruskal Wallis ve chi kare testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç gruptaki hastaların demografik özellikleri ve osteoporotik risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Birinci gruptaki hastaların % 19,2'sinde (n=5), ikinci gruptaki hastaların % 16,7'sinde (n=3) ve üçüncü gruptakilerin ise % 44,4'ünde (n=4) kırık öyküsü vardı. Birinci ve ikinci gruptaki hastaların tümünde el-bilek kırığı, üçüncü gruptaki hastaların 3'ünde el-bilek ve 1'inde ise kalça kırığı olduğu öğrenildi. İn hale steroid ve bronkodilatatör kullanan hastaların %7,7'si, sadece bronkodilatatör kullananların %5,6'sı ve sistemik steroid+bronkodilatatör kullananların ise %11,1'i ağır sigara içicisi idi (günde 5-6 adetten fazla). Hastaların hiçbirinde düzenli alkol kullanımı bildirilmedi. İn hale steroid+bronkodilatatör kullananların % 30,8'i, sadece bronkodilatatör kullananların % 33'ü ve sistemik steroid+bronkodilatatör kullananların ise % 65'i düzenli egzersiz yapmaktaydı (haftanın 3 günü en az 20 dakika olacak şekilde yürüyüş). Gruplar arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi değerleri açısından fark tespit edilmedi (p>0,05). Birinci ve üçüncü gruplarda kadın hasta sayısı daha fazlaydı (%89). Gruplar arasında KMY'yi etkileyebilecek olan alkol, sigara kullanımı, fiziksel aktivite gibi osteoporozla ait risk faktörleri açısından farklılık yoktu (p>0,05).

Gruplara göre steroid kullanma süreleri, günlük ve kümülatif dozlara bakıldığında; grup 1'de ortalama 62±8 (4-180) ay boyunca günde ortalama 506±235,2 µgr (ortalama kümülatif doz

21608±26889,3 µgr) flutikazon eşdeğeri inhale steroid, grup 3'de ortalama 21±11 (3-120) ay süre ile günde ortalama 7,7±5 mg (ortalama kümülatif doz 218,7±214,6 mg) prednizolon eşdeğeri oral steroid kullanımı olduğu görüldü. Mevcut hastalığa maruz kalma süreleri incelendiğinde, grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Fakat, grup 3'teki hastaların diğerlerine göre daha kısa süre ile hastalığa maruz kaldıkları görüldü ($p<0,05$) (Tablo 2).

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesine göre L2-L4 lomber bölge, femur boynu ve Ward's üçgeni T skoru değerleri sırası ile grup 1'de $-0,53\pm 1,3$, $-0,6\pm 1,1$ ve $-1,1\pm 1$; grup 2'de $-1\pm 1,8$, $-1\pm 1,1$, $-1,5\pm 1,2$ ve grup 3'de $-2,2\pm 0,9$, $-1,5\pm 1$, $-1,8\pm 1,3$ olarak bulundu. Aynı sırayla Z skoru değerleri ise birinci grupta $-0,15\pm 1$, $0,14\pm 0,8$, $0,2\pm 0,7$; ikinci grupta $-0,34\pm 1,7$, $0\pm 0,8$, $0,1\pm 1$ ve üçüncü grupta ise $-1,4\pm 0,9$, $-0,6\pm 0,7$, $-0,6\pm 1,2$ idi (Tablo 3). Lomber bölge KMY, T ve Z skorları ile femur boynu Z skoru değerleri sistemik steroid alan grupta hem grup 1 hem de grup 2'dekilere göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). İnhal steroid + bronkodilatör ve sadece bronkodilatör kullananlar arasında ise her üç bölgede de KMY, T ve Z skoru değerlerinde farklılık yoktu ($p>0,05$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Osteoporoz doğal menopoz ve normal yaşlanmanın dışında, kemik kaybına neden olabilen belirli hastalıklar, cerrahi girişimler ve bazı ilaçların kullanımı gibi özel durumların varlığında sekonder olarak gelişebilir. Sekonder osteoporozu sebep olan ilaçların başında glukokortikoidlerin kullanımı gelmektedir (8). Glukokortikoidler mevcut antiinflamatuvar ve immunosupresif etkilerinden dolayı günümüzde birçok hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat, potansiyel yan etkileri dolayısıyla dikkatli kullanılmaları gereklidir. Bu potansiyel yan etkilerinden biri de kemik metabolizması üzerine olup, kemik yapımını inhibe etmektedir. Buna bağlı olarak gelişen en önemli komplikasyonlar osteoporoz ve osteoporozu bağlı kırıklardır (8). Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz gelişimi ilacın kullanım şekli (oral / inhale) ve kümülatif dozu ile yakından ilişkilidir. Bunun yanı sıra, yaş ile beraber sekonder bir osteoporoz sebebi de eklenirse kişilerde glukokortikoidlere bağlı osteoporotik kırık olma olasılığı artar. Örneğin yüksek doz uzun süreli inhale kortikosteroid kullanımının vertebra dışı kırık riskini kullanmayanlara göre daha fazla artırdığı yakın zamanda bildirilmiştir (9). Geçtiğimiz yıllarda

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve osteoporotik risk faktörleri.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hasta sayısı		26	18	9
Cinsiyet	Kadın	23	10	8
	Erkek	3	8	1
Yaş		53±10	60±12	54±7
Boy		159±6	163±9	159±9
Kilo		70±6	76±11	63±7
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		27,6±2,8	29,6±4,7	25,3±2,2
Kırık öyküsü (hafif çarpma veya düşme sonrası)		% 19,2	% 16,7	% 33,3
Sigara		% 7,7	% 5,6	% 11,1
Egzersiz		% 30,8	% 33,3	% 65

Tablo 2: Hastalık süresi, glukokortikoid kullanım süreleri ve dozları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hasta sayısı	26	18	9
Hastalık süresi (ay) (ortalama±sd)	70±6	82±10	34±12*
İlaç kullanım süresi (ortalama±sd) (ay)	62±8	54±6	21±11*
kortikosteroid günlük dozu (ortalama±sd)	506±235,2 µgr flutikazon	-----	7,7±5 mgr prednizolon
Kümülatif kortikosteroid dozu (ortalama±sd)	21608±26889,3 µgr flutikazon	-----	218,7±214,6 mgr prednizolon
* $p<0,05$			

bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar oral kortikosteroid tedavisi ile osteoporoz arasındaki ilişkiye yoğunlaşmış olup (10), inhale kortikosteroid kullanımının ise kemik metabolizması üzerine etkileri tam açıklık kazanmamıştır (11).

KOAH'lı hastaların tedavisinde sıklıkla kortikosteroidler kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin özellikle oral olarak kullanımının doza bağlı osteoporozla sebep olduğu iyi bilinmektedir (12). Bunun yanı sıra uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisinin kemik metabolizması üzerine etkisi halen araştırma konusu olup (13), aynı zamanda KOAH hastalarında hastalığın kendisine veya diğer risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi gibi) varlığına bağlı osteoporoz olup olmadığını ayırmak çok zordur (7).

Yapılan bir meta analizde sistemik steroid kullanımına bağlı osteoporoz insidansının %50 olup, diğer risk faktörlerinin steroid dozundan bağımsız osteopeniye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri total steroid dozu çok yüksek olmadığında (inhale steroidler gibi) daha büyük önem kazanır (13,14). Bir başka çalışmada postmenopozal kadınlarda inhale kortikosteroid ve oral kortikosteroid kullanımının KMY üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda inhale kortikosteroid kullanan postmenopozal kadınların KMY değerlerinin kortikosteroid kullanmayan postmenopozal kadınlara göre farklı olmadığı, bununla birlikte oral kortikosteroid kullanımının KMY değerlerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (10). Aynı zamanda, inhale kortikosteroid kullanan astımlı prepubertal dönemdeki çocukların KMY değerlerinin incelendiği bir başka çalışmada, inhale kortikosteroid kullanımı ile ilaç kullanım süresinin KMY'yi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir

(11). Yine Pauw ve ark'larının yaptığı bir çalışmada günde 1 mg'ın üzerinde inhale steroid kullanımının kemik döngüsü belirteçlerinden serum osteokalsin düzeyini düşürerek (15), idrarda hidroksipridinolin düzeyini arttırması nedeniyle kemik yapımını deprese ettikleri düşünülmüştür (16).

Tug ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, 18 astımlı hasta aynı yaş, cins, kilo ve menopoz düzeyindeki 14 kontrol ile karşılaştırılmış olup, gruplar arasında KMY değerleri, kemik yapım ve yıkım belirteçleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (7). Benzer şekilde başka bir çalışmada, 30 astımlı hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve astımlı kadın hastalarda lomber bölge ve femur trokanterinde KMY değerleri düşük bulunmuştur (13). Bir başka çalışmada ise 65225 erişkin kişiler üzerinde inhale kortikosteroid kullanımının KMY üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada yine inhale kortikosteroid kullanımının düşük kemik kitlesi varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, inhale kortikosteroid dozunun düşük KMY değerleri ile ilişkisi tespit edilememiştir. Bu durum, hastaların dar bir doz spektrumu içerisinde kortikosteroid kullanmaları ile açıklanmıştır (17).

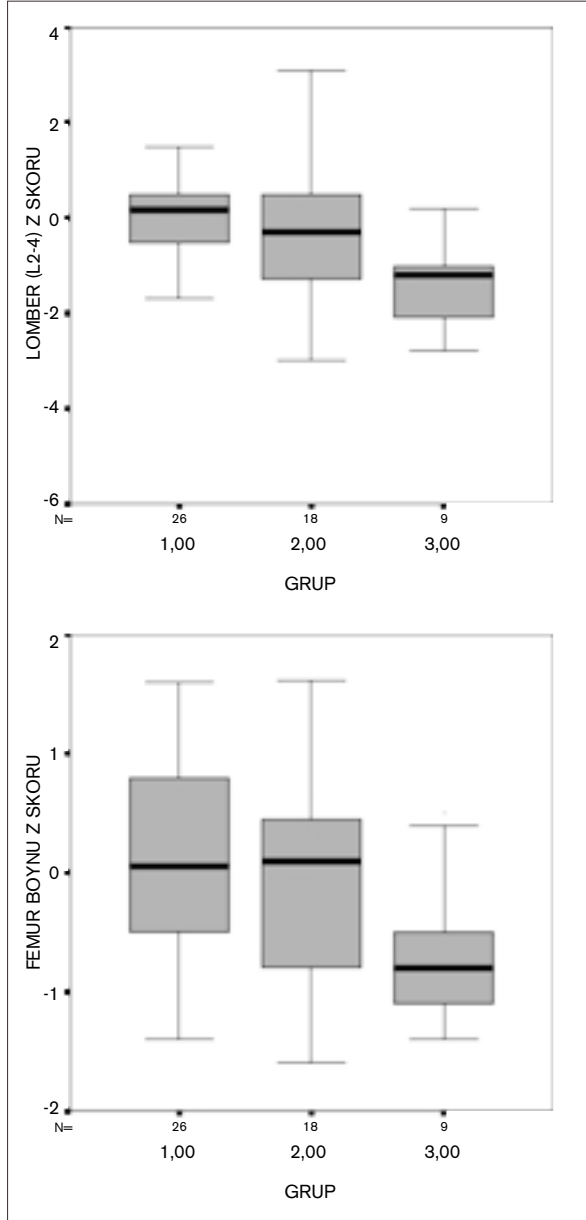
Biz çalışmamızda KOAH'lı hastaları 3 grupta inceledik. Bunlar oral steroid ve bronkodilatör kullananlar, inhale steroid ve bronkodilatör kullananlar ile sadece bronkodilatör kullananlar idi. Grupların demografik özellikleri benzerlik göstermekte olup, yapılan analizler sonucunda inhale kortikosteroid kullanan grupla sadece bronkodilatör kullanan grubun KMY değerleri arasında fark bulunmazken, oral kortikosteroid kullanan grupta hastalık süresi ile toplam kortikosteroid kullanma süresinin diğer gruplara göre daha az olmasına rağmen, KMY değerlerinin diğer iki gruptan daha düşük olduğu görüldü. Sonuç olarak oral kortikosteroid kullanımının

Tablo 3: Gruplar arasında kemik yoğunluğu değerleri karşılaştırması.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3
Lomber bölge (L2-L4)	KMY(g/cm ²)	1,08±0,14	1,01±0,18	0,88±0,1*
	T skoru	-0,53±1,3	-1±1,8	-2,2±0,9*
	Z skoru	-0,15±1	-0,34±1,7	-1,4±0,9*
Femur boynu	KMY(g/cm ²)	0,89±0,13	0,85±0,11	0,85±0,11
	T skoru	-0,6±1,1	-1±1,1	-1,5±1*
	Z skoru	0,14±0,8	0±0,8	-0,6±0,7
Ward's üçgeni	KMY(g/cm ²)	0,76±0,14	0,71±0,12	0,78±0,12
	T skoru	-1,1±1	-1,5±1,2	-1,8±1,3
	Z skoru	0,2±0,7	0,1±1	-0,6±1,2

* p<0.05: Lomber bölge KMY, T ve Z skorları ile femur boynu Z skoru değerleri sistemik steroid kullanan grupta hem grup 1 hem de grup 2'kilere göre daha düşük bulundu.

KMY değerleri üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu ve benzer etkinin bizim çalışma grubundaki inhale steroid ve bronkodilatatör kullananlarda olmadığını gördük. Buradan yola çıkarak steroid kullanımında dozun ve özellikle kullanım şeklinin önemli olduğunu söyleyebiliriz. Bununla birlikte, hasta sayılarını arttırarak inhale steroidlerle ilgili daha detaylı çalışmalar yapılmalı ve kemik metabolizması üzerine etkileri ayrıntılı olarak incelenmelidir.



Şekil 1: Lomber bölge KMY, T ve Z skorları ile femur boynu Z skoru değerleri sistemik steroid+bronkodilatatör alan grupta diğer iki gruba göre düşük bulundu ($p<0,05$).

KAYNAKLAR

1. Kanis JA, Delmas P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
2. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641-54.
3. Guaydier-Souquieres G, Kotzki PO, et al. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. *Osteoporosis Int* 1996;6:171-77.
4. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609-20.
5. National Heart, Lung and Blood Institute. International consensus reports on the diagnosis management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (suppl): 28-37
6. Haahntela T, Jarvin M, et al. Comparison of a β_2 agonist, terbutaline with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
7. Tug T, Kamanlı A, et al. Effects of the long-term inhaled steroid use on the bone mineral density in asthma patient. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(4):300-2.
8. Sindel D. Sekonder Osteoporoz. In: *Modern Tıp Seminerleri Dizisi Sayı 19: Osteoporoz*. Gökçe-Kutsal Y (ed). Güneş Kitapevi, Ankara, 2001:66-81.
9. Barclay L, Lie D. Inhaled corticosteroids may increase nonvertebral fracture risk. http://www.medscape.com/viewarticle/472760_print.
10. Elmstahl S, Ekstrom H, Galvaid H, Johnel O, Gerharsson de Verdier M, Norjavaara E. Is there an association between inhaled corticosteroids and bone density in postmenopausal women? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):91-6.
11. Boot AM, Jongste JC, Verberne AAPH, Pols HAP, Keizer-Schrama SMPFM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:379-384.
12. Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 83-103.
13. Mary IP, Lam K, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994; 105: 1722-27.
14. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 353-64.
15. Pouw EM, Prummel MF, et al. Beclamethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *BMJ* 1991; 302: 627-28.
16. Ali NJ, Capewell S, et al. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 1991; 46: 160-64.
17. Langhammer A, Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M, Johnsen R, Bjermer L. Use of inhaled corticosteroids and bone mineral density in a population based study: the Nord-Trondelag Health Study (the HUNT Study). *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004;13:596-79.