

Erken Dönem Romatoid Artritli Hastalarda Düşük Doz Kortikosteroid ve Metotreksat Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi

The Effect of Low-Dose Methotrexate and Corticosteroids Treatment on Bone Mineral Density in Patients with Early Rheumatoid Arthritis

Figün Gökoğlu*, Mukaddes Yılmaz*, Müyesser Okumuş*,
Esmâ Ceceli*, Rezan Yorgancıoğlu*

Özet

Bu çalışmanın amacı,romatoid artritli düşük doz metotreksat ve düşük doz metotreksat artı düşük doz kortikosteroid alan eş iki grup arasında kemik mineral yoğunluğu farkını belirlemektir.Erken dönem romatoid artritli 50 hasta, 7,5 -10 mg/hft metotreksat alan grup ve 7,5 -10 mg/hft metotreksat artı 7,5 -10 mg/gün kortikosteroid alan gruba randomize edildi. Lomber bölge, femoral bölge boynu ve torakanterin kemik mineral yoğunluğu dual energy x-ray absorpsiyometre kullanılarak ölçüldü. Fonksiyonel bozulma HAQ kullanılarak değerlendirildi. Her iki grupta lomber, femoral bölge kemik mineral yoğunluğu değerlerinde ve HAQ skorlarında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0,05$). Her iki grup arasında biyokimyasal belirleyiciler açısından da fark yoktu ($p>0,05$). Bizim sonuçlarımız, düşük doz metotreksat + düşük doz kortikosteroid tedavisinin trabeküler, kortikal kemik yoğunluğunun her birine ek bir negatif etkiye sahip olmadığını düşündürdü. (*Osteoporoz Dünyasından 2005; 4: 151-154*)

Anahtar kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, kortikosteroid, osteoporoz, romatoid artrit, metotreksat.

Summary

The aim of this study was to determine the difference between bone mineral density of rheumatoid arthritis patients on low dose methotrexate matched rheumatoid arthritis on low dose methotrexate plus low dose corticosteroids therapy. Fifty patients with early rheumatoid arthritis were randomised to 7,5 -10 mg/week of methotrexate and 7,5-10 mg/week of methotrexate plus 7,5-10 mg/day of corticosteroids. Bone mineral density of the lumbar spine, femoral neck, and trochanter was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. Functional impairment was evaluated by the Health Assessment Questionnaire. There was no statistically difference between the bone mineral density values at the lumbar spine and at the femoral neck and HAQ scores for two groups ($p>0,05$). There was also no significant change in the biochemical parameters of both groups. Our results suggest that low dose methotrexate plus low dose corticosteroids does not have additional negative effect on bone mineral density, at either cortical or trabecular sites. (*Osteoporoz Dünyasından 2005; 4: 151-154*)

Key words: Bone mineral density, corticosteroids, osteoporosis, rheumatoid arthritis, methotrexate.

Giriş

Romatoid artrit (RA), simetrik poliartritle karakterize el ve ayaklarda kronik inflamasyon ve destrüksiyon ile seyreden bir hastalıktır. RA'lı hastalarda osteoporozun oluşumunda önemli rol oynayan faktörler; azalmış fiziksel aktivite, uzun hastalık süreci, kalıcı hastalık aktivitesi, TNF- α , IL-6, IL-1 gibi kemik-yıkıcı sitokinlerdir (1).

Son yapılan çalışmalar, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ve kortikosteroidlerin (KS) erken başlangıcının RA'lı hastalarda kontrolü sağlamada yararlı olduğunu göstermiştir (2,3). Metotreksat (MTX) RA tedavisinde genellikle iyi tolere edilen güvenle kullanılan önemli hastalık modifiye edici antiromatizmal bir ilaçtır. MTX osteopatisi, ilk defa lösemili bir çocuğun yüksek doz MTX ile tedavi edilmesi sonucunda tespit edilmiştir. Kemik ağrısı, osteoporoz

(*) S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. FTR Kliniği

ve distal tibiada görülen non-travmatik kompresyon kırıkları bu osteopatinin en sık bulguları olarak belirtilmiştir (4,5). Bazı çalışmalar, MTX'in kemik üzerine negatif etkileri olduğunu gösterirken (1), fazla sayıda çalışma da MTX alan ve almayan kontrol grubu arasında bu negatif etkiyi göstermede başarılı olamamıştır (6,7,8).

Endojen aşırı KS ile osteoporoz arasındaki ilişki ilk kez 1932 yılında Cushing tarafından bildirilmiştir. KS tedavisinin yaygın kullanımı ile birlikte bu ilaçların kemiklere olan zararlı etkileri de bildirilmiştir (9). KS'lerin osteoporoz oluşturma riskleri doza bağlıdır. Uzun dönem yüksek doz KS lerin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine zararlı etkileri kesindir ancak eşik sınır konusunda tartışmalar mevcuttur. Genellikle günlük 7.5 ile 10 mgr dan daha fazla prednizolon alımının ölçülebilir kemik kaybına neden olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. KS ile uyarılan kemik kaybı, en sık femoral boyun ve omurgada yüksek metabolik döngü ile başlıca trabeküler kemikte görülmektedir (5).

RA'da düşük doz KS'lerin etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar düşük kemik kütlesi ile ilişkili olduğunu (10,11,12,13) bazıları ise ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (14).

Çalışmamızın amacı, erken dönem RA lı hastalarda sürekli düşük doz MTX kullanımı ile düşük doz MTX artı düşük doz KS kullanımının KMY üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Materyal Metod

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. FTR Kliniğine başvuran Amerikan Romatizma Cemiyeti (15) tanı kriterlerine uyan toplam 50 erken RA lı hasta çalışmaya dahil edildi. Sadece düşük doz MTX tedavisi (7,5-10 mgr/hafta) alanlar (Grup 1 n=25) ile düşük doz KS (7,5-10mgr/gün) ve MTX (7,5-10 mgr/hafta) tedavisi alanlar (Grup 2 n=25) karşılaştırıldı. Tiroid bozukluğu, diyabetes mellitus, hiperparatiroidizm ve nörolojik bozukluğu olan hastalar ve antirezorptif tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kemik mineral dansitometreleri DEXA (Lunar DPX Version 4.8) ile lomber bölge ve femur bölgesinden ölçüldü. Serum kalsiyum, fosfor, total alkalin fosfataz, paratiroid hormon ve 25-OH vitamin D3 ve 24

saatlik idrar kalsiyum, piridinolin ve deoksipiridinolin seviyelerini içeren biyokimyasal ölçümler yapıldı. Hastaların fonksiyonel durumları HAQ (16) ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPPS 11.5 versiyon programı kullanıldı. Gruplar arası fark Mann Whitney U test kullanılarak hesaplandı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalar, kemik döngüsünü etkileyen bir ilaç kullanmamaktaydı. Gruplar arası cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, sigara-alkol kullanımı ve fiziksel aktivite açısından istatistiksel bir fark yoktu (p>0,05). Grup 1 ve Grup 2 hastaların MTX ve KS kullanım dozları ve süreleri ve HAQ skorları Tablo 2 de gösterilmiştir. Her iki grubun, lomber vertebra ve femura ait KMY Tablo-3 de gösterilmiştir. Yapılan biyokimyasal belirleyiciler, kemik mineral dansitometreleri açısından lomber (L2-4), femur boyun bölgesi ve hastalık fonksiyonel değerlendirilmesi arasında iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05).

Tartışma

Romatoid artritli hastalarda osteoporoz ve buna bağlı fraktürler sık görülmektedir (3). RA'lı hastalarda kemik ve kırıldaktaki kollajenin patolojik yıkımının bir sonucu olarak kollajen çapraz bağlarının dolaşım ve üriner atılımında bir artış oluşur. RA'da inflamasyonun olduğu eklem bölgelerinin dışında da hastalık aktivitesi nedeniyle genel kemik yıkımında artış ve kemik kaybı meydana gelmektedir (2,3).

Metotreksat gerek kanser tedavisinde gerekse inflamatuvar artrit kontrolünde ve psöriazisde düşük dozlarda kullanılan bir folik asit antagonistidir (17). MTX kullanırken, karaciğer fibrozisi, kemik iliği süpresyonu ve MTX pnömöni gibi olası komplikasyonlara dikkat edilmelidir. Distal alt ekstremitelerde fraktüre neden olan osteopati RA'lı ve psöriazisli hastalarda uzun dönem düşük doz MTX alan hastaların bilinmeyen bir komplikasyonudur (18).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25
Kadın/Erkek	17/8	17/8
Yaş (yıl)	48,48±10,51	50,60±13,86
Menopoz var/yok	5/12	13/4
Hastalık süresi (ay)	8,90±7,02	8,28±6,43

Tablo 2: Gruplara göre ilaç kullanım süre ve dozları ve HAQ skorları.

	Grup 1	Grup 2
MTX (mgr/hft)	7,90±1,18	8,30±2,13
MTX kullanım süresi (ay)	19,48±23,35	22,60±14,86
KS (mgr/gün)	-	7,61±3,53
KS kullanım süresi (ay)	-	13,12±13,71
HAQ skor	1,40±0,64	1,34±1,20

Tablo 3: Gruplara ait lomber bölge ve femur kemik mineral yoğunlukları.

	Grup 1	Grup 2	p
L2-4 KMY (gr/cm ²)	1,07±0,21	1,16±0,22	p>0,05
L2-4 t skoru	-0,66±1,31	-0,63±0,93	p>0,05
Femur boynu KMY (gr/cm ²)	0,91±0,08	0,89±0,13	p>0,05
Femur boynu t skoru	-0,83±0,58	-1,00±0,68	p>0,05

Yapılan hayvan çalışmalarında, ratlarda oluşturulan artritlerde, 3 mgr/kg dozunda MTX'in osteojenik aktiviteyi normale döndürdüğü, artriti baskıladığı ve periartiküler kemik mineral yoğunluğunu artırdığı bulunmuştur (17).

Deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki MTX kullanımı, osteoblast üretimini etkilemeksizin osteoblast proliferasyonu ve aktivitesini azaltır ancak biyokimyasal kemik belirleyicileri değiştirmez (17,18). Aktivitedeki bu azalma nedeniyle osteoblastlar osteoklastların gerisinde kalır ve bu da zayıf yapıya osteopenik kemikle sonuçlanır. Hayvan çalışmalarında, MTX'in osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (19). Yine yapılan çalışmalarda MTX kullanımının hastalarda kortikal kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (1).

Folik asit desteğinin osteoblast benzeri hücrelerde MTX'in uyardığı toksisiteyi önlediği gösterilmiştir ve bunun MTX alan hastalarda oluşabilecek osteopeniyi önleyebileceği de bildirilmiştir (17). Bizim MTX kullanan tüm hastalarımız da folik asit kullanmaktaydı.

Genel osteoporozu olanlarda kırıklar el bileği, femur boynu ve vertebralarda görülür. MTX'a bağlı kırıkların ise genellikle distal tibia ya da tarsal kemiklerde görülmesi MTX osteopatisinin farklı mekanizmalarla açıklanabileceğini düşündürülebilir ancak henüz tam bir açıklama mevcut değildir (18). Bazı çalışmalarda, RA'lı hastalarda düşük doz MTX kullanımı ile tibial ve metatarsal stres kırıkları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (1).

Son zamanlarda yapılmış olan 3 yeni prospektif çalışmada, MTX alan hastalarla kontroller arasında kortikal ve trabeküler KMY da herhangi önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların kısıtlılığı, hastaların kemik metabolizmasını etkileyen, yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve de postmenopozal dönemde olmaları açısından standardize edilmemiş olmalarıdır (6,7,8).

Taşcıoğlu ve ark yaptıkları çalışmada, 41 erken RA'lı hastada randomize olarak bir gruba 7,5 mgr/hft, bir gruba da 2gr/gün sülfosalazin tedavisi vermişler ve 18 aylık takip sonucu MTX'in KMY üzerine negatif bir etkisini tespit etmişlerdir (1).

Cranny ve ark RA'lı ve psöriatik artritli hastalarda kontrollere kıyasla düşük doz MTX kullanımının kemik kortikal ve trabeküler yapısı üzerine negatif bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (17).

KS kullanımının kemik ve kalsiyum homeostazisi üzerine olumsuz etkileri mevcuttur bunlardan bir tanesi osteoporozdur ve endojen hiperkortizolizm ile ilişkilidir (14).

Günlük ve kümülatif dozlar yanı sıra tedavi süreci de KS le uyarılmış osteoporoz gelişiminde önemlidir. KS, sekonder hiperparatiroidizm ile açıklanabilen kemik kaybını artırabilir ve osteoblast hücrelerinin parathormona karşı duyarlılığında bir artış meydana getirir (20).

Kemik kaybı, tedavinin başlangıç aylarında özellikle de ilk 6-12 ayda en yüksektir ve bu tip tedaviyi uzun dönemler boyunca alan hastalar arasında KS uyarılmış osteoporozda kırık riski tahmini olarak % 30-50'dir. Bu yüksek oran sadece KMY azalma ile açıklanamaz hastalığın da kemik üzerine olumsuz etkileri bunu açıklayabilir. KS ler D vit tersine, barsaklardan kalsiyum alımını azaltır, kalsiyumun böbrekten atılımını artırır bunun sonucunda sekonder hiperparatiroidizme neden olur, osteoblast fonksiyo-

nunu bozar, osteoklastik kemik yıkımını artırır, osteosit apoptozisi ve miyopatiyi uyarır (5,21).

Kortikosteroidler osteoblastik aktiviteyi azaltır, bu kanda osteokalsin seviyelerinin azalması ile sonuçlanır. Sonuçta KS ile uyarılan osteoporozda kemik formasyonu azalmıştır, kemik rezorpsiyonu ise değişmemiş ya da artmıştır.

Butler ve ark. steroid tedavisi alan (<10mgr/gün) 33 postmenopozal hasta ile steroid tedavisi almayan 33 kontrol hastasının distal ön kol kemik mineral içeriğini incelemişler ve steroid alan grupta daha düşük bulmuşlardır. Tersine, kortikosteroid tedavisi alan 11 premenopozal RA hastası ile 11 kontrol hastası analiz edildiğinde bu fark tespit edilmemiştir (11).

Martin ve ark 46 RA'lı düşük doz prednizolon kullanan hasta ve 29 kullanmayan hastayı incelediklerinde düşük doz KS alan hasta grubunda apendiküler kemik kütlelerinde (femur boynu) azalma tespit etmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda KS'lere bağlı böyle ek bir etki saptanmamıştır.

Verhoeven ve ark 155 RA'lı hastayı 2 gruba ayırmış bir grup Salozopirin (SSZ), MTX ve KS'den oluşan kombine tedavi almış, diğer grup sadece SSZ almıştır. Kombine tedavi alan grupta spinal KMY'da küçük azalma saptanmıştır. Bu etki de alınan prednizolona bağlanmıştır, Ancak bu çalışmada hastalar 60mgr/gün prednizolon ile tedaviye başlamış basamak tedavi ile 7.5 mgr düşmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımız düşük doz KS kullanıyordu. KS tedavisi alan grupta erken faz kemik kaybını, osteoblast aktivitesindeki hızlı azalma açıklayabilir. Verhoeven çalışmasında, KS'li ya da KS'siz tedaviye karşı kemik metabolizmasında oluşan değişikliklerin, çoğunlukla tedavi ile uyarılan hastalık aktivitesindeki azalma ile olduğu sonucuna varmıştır (3).

Chung ve ark da HAQ ile KMY arasındaki ters ilişkinin sistemik steroidlerle düşük KMY ilişkisini destekleyebileceğini bildirmişlerdir çünkü daha ciddi etkilenmiş hastalarda seçilerek bu ajanlar kullanılmıştır (14).

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından bir tanesi, hastaların KMY ve biyokimyasal belirleyicilerin tek kesitte yapılmış olması olabilir. Gruplar arasında postmenopozal dönemde olan hasta sayılarının denk olmamaları da diğer bir kısıtlılıktır. Literatürde RA da düşük doz MTX ve KS kombine tedavisinin KMY üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamız erken RA'lı hastalarda düşük doz MTX ve düşük doz KS kombine tedavisinin KMY üzerine olan etkisini değerlendirmek için planlanmış bir çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışma, düşük doz MTX tedavisi ile MTX+KS tedavisi alan erken RA'lı hastalarda kortikal ya da trabeküler kemik üzerine KS'lerin ek bir negatif etkisi olmadığını gösterdi. Daha önceki araştırmalarda da gösterildiği gibi, KS'lerin (kemik yıkımını artıran IL-1 sitokin üretimini azaltarak) hastalık aktivitesini azalttığı ve kemiği pozitif yönde etkilediği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Taşcıoğlu F, Öner C, Armağan O. The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23:231-235.

2. Van Jaarsveld CH, Jacobs JWG, Van Der Veen MJ et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:468-477.
3. Verhoeven AC, Boers M, Koppele JM, et al. Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-dose prednisolone. *Rheumatology* 2001;40: 1231-1237.
4. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 1984;11:13-16.
5. Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001: 823-841.
6. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28: 2395-2399.
7. Buckley LM, Lieb ES, Cartularo KS et al. Effects of low dose methotrexate on bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. 1997;29: 1489-1494.
8. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L et al. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 327-331.
9. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000;59 Suppl 1: 48-52.
10. Martin JL, Munro R, Campbell MK et al. Effect of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements *Br J Rheumatol* 1997; 36:43-49.
11. Butler RC, Davie MW, Worsfold M, et al. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheum* 1991;30:86-90.
12. Hall GM, Spector TD, Griffin J, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone mineral density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-1516.
13. Haugeber G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Results from a population-based cohort of 336 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1720-1728.
14. Chung CP, Russell AS, Segami MJ et al. The effect of low-dose prednisone on bone mineral density in Peruvian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2005; 25:114-117.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
16. Kirwan JR, Reeback JS. Stanford health assessment questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25:206-209.
17. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:2395-2399.
18. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, et al. Methotrexate osteopathy in long term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996;132: 184-187.
19. May KP, Mercill D, Mcdermott MT. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. *Arthritis Rheum* 1996;39:489-94.
20. Sivri A, Karaduman A, Gökçe Kutsal Y, et al. Calcitriol treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in subjects with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;21(4):133-6.
21. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004;24:63-70.