

DÜŞÜK DOZ STEROİD TEDAVİSİ UYGULANAN ROMATOİD ARTRİTLİ OLGULARDA, ANTİOSTEPOROTİK SAĞALTIMIN KORUYUCU ETKİSİ(*)

PREVENTIVE EFFECTS OF ANTIOSTEOPOROTIC TREATMENT IN
RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH LOW- DOSE STEROIDS

İbrahim KIYICI
Bilgin ÖZMEN
Eker DOĞANAVŞARGİL
Hayriye KOÇANOĞULLARI
Fahrettin ÖKSEL
Vedat İNAL
Gürbüz GÜMÜŞDİŞ

SUMMARY

This study was carried out to see whether low dose steroid treatment causes osteoporosis in rheumatoid arthritis and to determine the effect of various treatment agents on preventing osteoporosis which is due to the use of low dose steroids.

This study was performed in 4 groups each of which consisted of 10 rheumatoid arthritis patients.

Group 1: It is the control group and only NSAİ was used in this group,

Group 2: In this group low dose steroid (6mg/ d prednisolone) treatment was given,

Group 3: In this group, in addition to low dose steroid treatment calcium, D- vitamin, anabolic and calcitonin were given,

Group 4: Calcitonin was given in addition to treatment given in group 3.

Bone mineral density of all cases was measured using dual photon absorptiometer before treatment and on the third month of the treatment.

We concluded that low dose steroid treatment could result in osteoporosis and anti-osteoporotic agents such as calcium, vitamin- D, anabolic steroids and calcitonin could be useful in maintaining bone density.

Key Words: Osteoporosis, Bone Mineral Density)

IX- Ulusal Romatoloji Kongresinde sunulmuştur.

11- 14 Ekim 1994 Kemer- Antalya.

İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı (Prof. Dr. G Gümüşdiş,

Prof Dr. E Doğanavşargil, Uz. Dr. İ Kıyıcı, Uz. Dr. F Oksel,

Uz. Dr. V İnal, Uz. Dr. H Kocanoğulları).

İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı (Uz. Dr. B. Özmen)

Ege Tıp Fakültesi

Yazışma Adresi: Uz. Dr. İ. Kıyıcı

SSK Tepecik Hastanesi 35120 İZMİR

ÖZET

Bu çalışma, romatoid artrit, düşük doz steroid tedavisinin osteoporoz gelişimi üzerindeki etkisini görmek ve değişik tedavi edici ajanların düşük doz steroid kullanımına bağlı osteoporozu önlemede ne kadar etkin olduğunu saptamak amacıyla yapılmıştır. Çalışma, her biri 10 romatoid artritli olguyu içeren 4 grupta yürütülmüştür.

1. Grup: kontrol grubu olup, yalnız non steroid anti inflamatuvar,
2. Grup: Düşük doz steroid tedavisi (6mg/ g metilprednisolone)
3. Grup: Düşük doz steroide ek olarak kalsiyum, D- vitamini ve anabolizan,
4. Grup: Grup 3' te ki tedaviye kalsitonin eklendi,

Tüm olguların, çalışma öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında Dual Foton Absorbsiyometresi ile kemik mineral dansitesi ölçüldü.

Sonuç olarak, düşük doz steroid tedavisi ile osteoporozun gelişebildiği ve kalsiyum, D- vitamini, anabolizan ve kalsitonin gibi antiosteoporotik ajanların, kemik yoğunluğunu korumada yararlı olduğu kanısına varıldı. Ancak bu konuda daha geniş serili ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

(Anahtar Sözcükler: Osteoporoz, Kemik Mineral Dansitesi)

Romatoid artrit, eklemlerde deformite ve ankiloza neden olan, özellikle küçük eklemleri tutan ve bazı sistemik belirtiler de oluşturan, bağ dokusunun kronik ve oto-immun bir hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde hastalığın görülme oranı % 1- 3 arasında değişir. Kadınlarda, erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür, yaşın ilerlemesi ile bu oranda azalma olur (23).

Romatoid artrit, yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıktığında, hastalığa tutulan eklem komşu kemiklerle osteoporoz gelişir (15). Tanı konulduktan sonra, olguların yaklaşık %25' inin düşük doz steroid ile tedavi edilmesi ve hastalığın aktivasyonuna bağlı inaktif yaşam sonucu, osteoporoz yaygınlaşarak klinik bir sorun haline gelir (8, 20).

Mineralizasyonu normal olan bir kemiğin, birim hacmine düşen kütle (dansite) nin azalması ile karakterize bir hastalık olan osteoporoz (5,7), genellikle sinsi ve yavaş seyir göstermesinin yanısıra beraberinde kırıklara bağlı ölümcül komplikasyonların gelişmesi nedeniyle erken tanı ve tedaviyi gerektirir (2, 6, 10, 17). Kortikosteroid ile tedavi edilen olgularda, osteoporoz insidansı bilinmemekle beraber, glukokortikoidlerin kemik resorpsiyonunu arttığı ve özellikle kortikal kemiğe oranla trabeküler kemik kaybının

daha fazla olduğu bilinmektedir (11).

Günümüzde bağdokusu hastalıklarının tedavisinde, kaçınılmaz bir şekilde kullanılan kortikosteroidlerin, kemikler üzerindeki olumsuz etkileri sonucu gelişen osteoporozun önlenmesi yada geciktirilmesine yönelik arayışlar sürmektedir.

Yukardaki bilgilerden hareketle, bu çalışmada romatoid artritli olgularda düşük doz kortikosteroid tedavisinin, osteoporoz gelişimindeki etkisini ve yaygın şekilde kullanılan klasikleşmiş antiosteoporotik ilaçların kemik kütleindeki koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 1993 ve Temmuz 1994 tarihleri arasında Ege Tıp Fakültesi iç hastalıkları Ronatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş, yaşları 34- 63 arasında değişen 40 romatoid artritli kadından oluşan 4 grup üzerinde yapılmıştır. Amerikan Romatoloji Birliği' nin romatoid artrit tanısı için öngördüğü 7 kriterden en az 4' ne sahip olan olgular çalışmaya alınmıştır. Hasta seçiminde; ilave metabolik hastalığı bulunan, alkol ve sigara alışkanlığı olan ve vücut kütle indeksi ($VKİ = \text{ağırlık} / \text{boy}^2$) 30' un

üzerindeki, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç dışında ilaç kullanan, menapoza yönelik ek tedavi gören, 3'ün üzerinde doğum yapan ve oral kontraseptif kullanan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya alınan olgularda romatoid artrit başlangıç süresi ve aktivasyonu ile kişisel fiziksel aktivitelerin benzer olmasına dikkat edilmiş, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımından yarar görmedikleri için kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır.

Hastalığın evresini belirlemek için, el grafileri çekilmiş, biyokimyasal (serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat ve protein elektroforezi) ve immunolojik (sedimantasyon, CRP, ANA, C3 ve immunoglobulin) parametrelerin yanısıra Dual Foton Absorbsiyometresi (DPA) (XR- 26- Norland) ile kemik mineral dansite (KMD) ölçümleri çalışma mineral dansite ölçümleri, lumbal vertebra- ların (L2- L4) ön- arka ve (L2- L3) yan pro- jeksiyonu ile proksimal femur (Trokanter major, femur boynu ve Ward's üçgeni) dan yapılmıştır. Gruplara ait parametrelerin ortalamaları arasındaki ilişki varyans analizi ile, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ait farklılıklar ise student- t testi ile değerlendirilmiştir.

Romatoid artritli 40 kadın olgu 4 eşit gruba ayrılmıştır.

1. Grup: (kontrol grubu) sadece non- steroid anti inflamatuvar kullanan olgular,

2. Grup: 6 mg/g metilprednisolone ile tedavi edilenler,

3. Grup: 6 mg/g metilprednisolone a ek olarak 3 mg/g kalsiyum, 300.000 IV D- Vitamin (3 hafta arayla IM) ve anabolizan (met- hanolone enanthane) 100 mg (ayda 1 kez IM) uygulanan olgular,

4. Grup: Grup 3 tedavisine salmon kalsi- tonin eklenerek (haftada 5 gün, 50 IU/ g IM) tedavi edilenler.

SONUÇ VE BULGULAR

40 olgunun genel özellikleri Tablo I' de belirtilmiştir.

TABLO: I Grupları oluşturan 40 romatoid artritli kadın olgunun özellikleri

Gruplar	Hasta yaşı	Hastalık Süresi Yıl	Menopoz Süresi Yıl
1. (s:10)	51.4 44.9	8 8.2	7.22. (s:10) 5.1
3. (s:10)	49.8	9.2	7.1
4. (s:10)	55.0	10.8	8.4

Her bir grup içindeki, 5 düzenli adet gören ve 5 menapoza girmiş olgunun kemik mineral dansite değerleri Tablo 2' de; her bir grubu oluşturan 10 olgunun menopoz durumlarına bakılmaksızın kemik mineral dansite değerleri ile değişik tedavilere verilen yanıtlar ise Tablo 3 de belirtilmiştir.

Çalışmadan elde verilere göre; her bir grubun menopoza girmiş olgularına ait kemik mineral dansite değerleri, düzenli adet görenlere kıyasla istatistiksel yönden anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplar arası yapılan varyans analizi sonucunda grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her 4 grup kendi içinde menopoza girmiş tedavi sonrası kemik mineral dansite değerlerinde, 2. grupta istatistiksel yönden anlamlı düşme saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu gruptaki düşme menopoza girmiş olgularda daha aşikar bulunmuştur. Grup I ve 3' de ise istatistiksel yönden bir fark gözlemlenmiştir ($p > 0.05$). Grup 4' de ise kemik mineral dansite değerlerinde istatistiksel yönden anlamlı olmayan artış saptanmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Kortikosteroid kullanımına bağlı hızlı ve erken kemik kaybı geliştiği ve tedavinin 6. ayından sonra da hızlı kemik kaybının yavaşladığı ileri sürülmüştür (11). Literatürde günlük 10 mg veya daha düşük doz prednisolone (yada eşdeğeri glukokortikoid) tedavisinin osteoporozu arttırmadığını belirten yayınların yanısıra (18, 19, 25), düşük doz kortikosteroid tedavisinin sanıldığı

TABLO: 3 Romatoid artritli olgularda , uygulanan farklı antiosteoporotik sağaltımın, lomber vertebra ve proksimal femur kemik mineral dansite değişiklikleri.

ÇEK BÖLG	TEDAVİ	1. GRUP (S:10)	2. GRUP (S:10)	3. GRUP (S:10)	4. GRUP S:10)
V L2-L4 (Ön- Arka)	ÖNCE	0.946+0.07	0.907+0.06	0.863+0.05	0.840+0.08
E L2-L4 (Ön- Arka)	SONRA	0.940+0.06	0.881+0.06	0.848+0.5	0.849+0.07
T L2-L3 (Yan)	ÖNCE	0.581+0.02	0.582+0.06	0.553+0.03	0.552+0.06
B L2-L3 (Yan)	SONRA	0.572+0.02	0.544+0.05	0.538+0.03	0.576+0.07
A					
-					
F FEMUR BOYNU	ÖNCE	0.733+0.08	0.761+0.04	0.704+0.07	0.671+0.05
E FEMUR BOYNU	SONRA	0.717+0.06	0.726+0.03	0.699+0.04	0.711+0.07
M TROCH. MAJOR	ÖNCE	0.648+0.04	0.641+0.05	0.612+0.04	0.616+0.06
U TROCH. MAJOR	SONRA	0.633+0.05	0.619+0.04	0.607+0.04	0.633+0.07
R WARD'S ÜÇG.	ÖNCE	0.651+0.06	0.705+0.04	0.609+0.05	0.610+0.06
WARD'S ÜÇG.	SONRA	0.635+0.05	0.680+0.05	0.601+0.03	0.619+0.07

TABLO: 2 Romatoid artritli olgularda, uygulanan farklı antiosteoporotik sağaltımın menopoz durumuna göre lomber ve proksimal femur kemik mineral dansite değişiklikleri.

Çek Bölğ. MENOPOZ	1. Gr. TEDAVİ		2.Gr. TEDAVİ		3. Gr. TEDAVİ		4. Gr. TEDAVİ	
	ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA
V L2-L4 (ÖA) ÖNCE	1.012+0.03	1.008+0.04	0.962+0.06	0.950+0.06	0.975+0.02	0.958+0.01	0.895+0.07	0.910+0.08
E L2-L4 (ÖA) SONRA	0.881+0.10	0.873+0.08	0.852+0.06	0.712+0.05	0.752+0.08	0.739+0.08	0.785+0.08	0.789+0.07
T L2-L3 (Yan)ÖNCE	0.617+0.01	0.612+0.01	0.628+0.06	0.604+0.06	0.606+0.02	0.582+0.03	0.605+0.06	0.611+0.05
B L2-L3 (Yan)SONRA	0.545+0.03	0.533+0.03	0.536+0.06	0.484+0.05	0.501+10.04	0.494+0.03	0.499+0.05	0.542+0.07
A (S:5)								
F F BOYNU ÖNCE	0.797+0.06	0.784+0.06	0.840+0.05	0.802+0.04	0.679+0.03	0.646+0.03	0.730+0.05	0.737+0.05
E F BOYNU SONRA	0.670+0.07	0.650+0.05	0.682+0.03	0.650+0.03	0.663+0.05	0.648+0.04	0.679+0.08	0.686+0.08
(S:5)								
M T.MAJOR ÖNCE	0.688+0.04	0.658+0.05	0.670+0.06	0.658+0.05	0.620+10.05	0.589+0.04	0.652+0.05	0.668+0.04
(S:5)								
U T.MAJOR SONRA	0.629+0.04	0.608+0.04	0.612+0.04	0.580+0.03	0.601+0.04	0.591+0.01	0.581+0.06	0.598+0.07
(S:5)								
R WARD'S ÖNCE	0.713+0.06	0.695+0.06	0.808+0.04	0.772+0.04	0.623+0.03	0.608+0.03	0.660+0.06	0.699+0.07
(S:5)								
WARD'S SONRA	0.590+0.05	0.576+0.04	642+0.05	0.600+0.05	0.596+0.07	0.585+0.04	0.560+0.06	0.569+0.07

Ö-A= ÖN- ARKA ÇEKİM
YAN= YAN ÇEKİM

T. MAJOR= TROKANTER MAJOR
F. BOYNU= FEMUR BOYNU

WARD'S= WARD'S ÜÇGENİ
ÇEK BÖLG.= ÇEKİM YAPILAN BÖLGE

kadar masum olmadığı, özellikle postmenopozal dönemdeki romatoid artritli olgularda osteopeniyi arttırdığını ileri süren yayınlar da vardır (1, 3, 8, 22).

Çalışmamızın verilerine göre; 3 aylık 6 mg/g metilprednisolone tedavisi ile hem lomber hem de proksimal femur kemik mineral dansite değerlerinde (özellikle postmenopozal dönemdeki olgularda) azalma olduğunu gözlenmiştir. Laan ve ark. (9) da bizi destekler nitelikteki çalışmalarında, lomber bölgedeki trabeküler kemik kaybının düşük doz kortikosteroid tedavisinin ilk aylarında geliştiğini ve tedavinin tesilmesi ile kemik kaybının kısmende olsa geriye döndüğünü belirtmişlerdir.

Östrojenin, postmenopozal osteoporoz tedavisinde olumlu etkisinin yanısıra, kortikosteroid kullanımı sonucu oluşan osteoporozun sağaltımında da yararlı olduğunu belirten çalışmalar vardır (14, 25). Steroid kullanımına bağlı osteopenide; kalsiyum vitamin- D, anabolizan ve kalsitonin tedavilerinin faydalı olduğu bilinmesine karşın (12, 13, 16, 20, 21), hangi tedavi kombinasyonun, hangi dozda ve ne sürede kullanılacağı hakkında bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızın verilerine göre; 3 aylık tedavi sonrasında, grup 3 ve 4' e ait lomber vertebra ve proksimal femur mineral dansitesi değerlerinde istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir. Artışın az olması, tedavi süresinin kısalığına ve gruplar arası menopoz sürelerinde ki farklılığa bağlanmıştır.

Romatoid artritte, düşük doz kortikosteroid tedavisinin osteoporozu neden olup olmadığı ile ilişkili çelişki sürerken, steroid tedavisi sonucu gelişen osteopeninin nasıl önleneceği yada nasıl tedavi edileceği de ayrı bir tartışma konusudur. Bugün için literatürdeki çelişki, çalışma gruplarındaki standardizasyon farklılıklarından oluşabileceği gibi hastalığın süresi, aktivitesi, romatoid faktörün pozitifliği veya negatifliği ile ilişkili olabilir. Çalışmamızı oluşturan 40 olgunun standardizasyonunda da aynı güçlük yaşanmış olup, 4. grupta; hasta yaşı, hastalığın ve

menapozun süresi diğer gruplara göre daha yüksek olan olgular yer almıştır.

Sonuç olarak; romatoid artritli olgularda, düşük doz kortikosteroid tedavisi, osteoporozun ortaya çıkmasında özellikle postmenopozal kadınlar için hızlandırıcı bir faktördür. Oluşan osteopeninin önlenmesi, geciktirilmesi yada kısmen kemik kaybının geriye dönüşümünde kalsiyum, D- Vitamini, anabolizan ve kalsitonin kullanımı yararlı olacaktır. Ancak bu konuda standardize v geniş serilerde uzun süreli çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Bufler RC. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis. Relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheum* 1991 ; 30 : 86-90
2. Conrad J, Charles WS. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med*. 1991 ; 18 : 1105-9
3. Dequeker J, Geusens P. Osteoporosis and arthritis. *An Rheum Dis* 1990 ; 49 : 276-80
4. Dugowson CE, Nelson JL, Koepsel TD. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in cohort of newly diagnosed female patients. *Arthrit Rhem* 1990 ; 33 : 1042-6
5. Frederick SK. Osteoporosis. *Clin Symposia* 1987: 39 (1) : 1-32
6. Gotfredsen A, Podenphant J, Nogard H, Nilas L, Christiansen C. Accuracy of lomber spine bone mineral content by DPA. *J Nucl Med* 1988 ; 29 ; 248-54.
7. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Third edition. Philadelphia: Prentice- Hall International; 1991 : 305-11
8. Laan RF. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. Effect of low-dose prednisolone therapy. *Br J Rheum* 1992 : 31 ; 91-6
9. Laan RF. Low-dose prednisone induced rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis a randomised, control study. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 963-8
10. La Blanc AD, Evans JH, Marsh C. DPA measurements. *J Nucl Med*. 1986 ; 27 : 1362-5
11. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Pathogenesis and management. *Ann Int Med* 1990 : 112(5) ; 352-63
12. Montemurra L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizzato G. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int*. 1991 : 49 ; 71-6

13. Nordin BE, Morris HA. Osteoporosis and vitamin-D. *J Cell Biochem* 1992 ; 49(1) : 19-25
14. Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid induced osteoporosis; pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic disease. *J Int Med.* 1993 ; 234-44
15. Resnick D, Niwayama G. *Rheumatoid Arthritis. Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* Resnick D. Philadelphia: W B Saunders Company 2. Edition. 1988 : 954-1067
16. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Eng J Med.* 1992 ; 327 : 620-7
17. Rolph GR: DPA in clinical practice. *J Nucl Med.* 1990 ; 31(11) : 1781-3
18. Sambrook PN, Birmingham J. Osteoporosis in Rheumatoid arthritis, safety of low- dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 1986 ; 45 : 950-3
19. Sambrook PN. Effect of low- dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis, a longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 1989 ; 48 : 535-8
20. Sambrook PN, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Pocock N. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Eng J Med.* 1993 ; 328(24) : 1747-52.
21. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, etal. Prevention of corticosteroid bone loss. *Osteoporos Int* 1993 ; 3(1) : 141-3.
22. Sileghem A, Geusens P, Intranasal calcitonin for the prevention of bone erosion and bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 ; 51 ; 761-4.
23. Wa P. (Çeviri: Dilşen G) Osteoporoz Konsensus Konferansı. Tanı, koruma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni.* 1993 ; 1(3) : 73-7.
24. Van Den RBH. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis.* 1993 ; 52 : 302-5.
25. Verstaeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis, effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum dis.* 1986 ; 45 : 853-7.