

T1192

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

ASTIMLI OLGULARDA İNHALER KORTİKOSTEROİDLERİN
KEMİK METABOLİZMASI VE DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

T1192 / 1-1

Uzmanlık Tezi

Dr. Arife VURAL (KODAK)

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir”

Antalya, 1999

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'ndaki ihtisas çalışmalarım boyunca, eğitimime emeği geçen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Tülay ÖZDEMİR'e, tezimin hazırlanmasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Candan ÖĞÜŐ'e ve istatistik ve yazım aşamasında her an yardım aldığım değerli eşim Nük. Müh. Mustafa VURAL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No :

Giriş ve Amaç.....	1-2
Genel Bilgiler.....	3-13
Gereç ve Yöntem.....	14-15
Analiz.....	16
Sonuçlar.....	17-20
Tartışma.....	21-24
Sonuç.....	25
Özet.....	26-27
Referanslar.....	28-32

GİRİŞ VE AMAÇ

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik hava yolu inflamasyonu, bronş mukozasında yapısal değişikliklere, dolayısıyla hava yollarında nonspesifik uyarılara karşı duyarlılığın artmasına (bronşiyal hiperreaktivite) neden olur. Sonuçta hava yolları küçük uyarılar ile daralabilme özelliği kazanır; bu daralma spontan olarak veya tedaviyle düzelir.

Bronş astımı tedavisinde amaç, hava yollarındaki inflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Günümüzde bilinen en etkili antiinflamatuvar ilaç grubu kortikosteroidlerdir. Akut atakta verilen oral steroidler atağın ilerlemesini, hastaneye yatışı veya yoğun bakım ünitesine gidişi ve sonuç olarak morbiditeyi önlemektedir. Ancak uzun süre oral steroid kullanımı birçok sistemik yan etkiye yol açabildiği için, son yıllarda antiinflamatuvar etkisi güçlü olan inhaler kortikosteroidler önerilmektedir (1). Bu ilaçlar astım kontrolünün sağlanmasına, bronş hiperreaktivitesinin azaltılmasına, irreversibl hava yolu hasarının önlenmesine ve oral steroid ihtiyacının azaltılmasına katkıda bulunurlar. Bu ilaçların yan etkileri daha çok lokal olarak ortaya çıkmakta ve en sık orofaringeal kandidiasis, ses kısıklığı ve üst hava yolu iritasyonuna bağlı öksürüğe neden olmaktadır. Bununla birlikte yüksek dozlarda uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin kemik metabolizmasına olumsuz etki ile birlikte, sabah kortizol düzeyinde düşüklüğe neden olabildiği bildirilmektedir (1). Inhaler kortikosteroidlerin sistemik etkilerini başlıca kullanım sıklığı, kullanım teknikleri ve dolaşıma geçen steroid dozları belirlemektedir (2,3).

Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı ile gelişen osteoporoz iyi bilinen bir yan etkidir. Uzun süre inhaler kortikosteroid kullanımının kemik metabolizması üzerine etkisi ise halen araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inhaler kortikosteroidlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri tartışmalıdır; bir kısmında kemik mineral yoğunluğunun normal veya normale yakın bulunduğu, bir kısmında ise düşüş olduğu bildirilmektedir (1,4-8). Astım tedavi klavuzunda, ciddi astım olgularının tedavisinde günlük 2000 µg'ın üzerindeki dozlarda inhaler steroid kullanılması önerilmektedir (9, 10). Bu dozlarda uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin kemik metabolizmasına olumsuz etki ile birlikte sabah kortizol düzeyinde düşüklüğe neden olabildikleri bildirilmektedir (1).

İnhaler kortikosteroidlerin kemik metabolizmasına olan etkilerinin değerlendirilmesinde kanda ve idrarda biyokimyasal belirteçler ile kemik dansitometresi ölçümü kullanılmaktadır. Kemik formasyonunu; serum osteokalsin, alkalin fosfataz, Tip 1 kollajen gösterirken, idrar hidroksiprolin ve piridinium ise kemik resorpsiyonunu yansıttığı saptanmıştır (11). Bir çalışmada 30 Çinli astmatik olguya (18 kadın, 12 erkek, ortalama yaş: 32,5) inhale budesonid veya beklometazon dipropionat verilerek (ortalama eşdeğer doz: 1.1 mg/gün), kemik mineral dansitesi ölçülmüştür. Lomber vertebra ve femur boynunun dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) ile ölçümünde kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Kemik dansitesinde düşüklüğün daha çok kadınlarda olduğu ve günlük inhale kortikosteroid dozu ile negatif korelasyon, body mass index ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (12). Hanania ve arkadaşları ise, genç erişkin bronş astımlı kadın olgulara günlük 800 µgr dozunda beklometazon dipropionat ve eşdeğer doz budesonid tedavisi ile sadece bronkodilatatör tedavisi alan grupları 1 yıl sonunda karşılaştırdıklarında; birinci grupta kemik mineral dansitesinde ve serum osteokalsin seviyesinde belirgin azalma bulmuşlardır (5). Bu çalışmalardan farklı olarak Herrala'nın çalışmasında, bir yıl süre ile 1000 µgr/gün dozunda beklometazon dipropionat kullanan genç erişkin astmatik kadın olgularda, çalışmanın 6. ve 12. aylarında DEXA ile ölçülen kemik mineral dansitesinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır (13).

İnhale kortikosteroidlerin bronş astımlı olgularda ortaya çıkardığı kemik metabolizması ve kemik dansitesi üzerinde yapmış olduğu değişiklikler kemik turnoverinin arttığının işaretidir ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Sistemik yan etkilerin çocuklar, postmenopozal dönemdeki kadınlar ve Addison hastalarında daha düşük dozlarda da ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (14). Bu nedenlerle çalışmamızda, hafif ve orta dereceli astmalılarda 1 yıl boyunca ortalama 600 µg/gün dozda uygulanan inhale kortikosteroid budesonidin postmenopozal dönemdeki kadın olgularla, genç erişkin erkek ve kadın olgularda kemik metabolizması ve kemik mineral dansitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

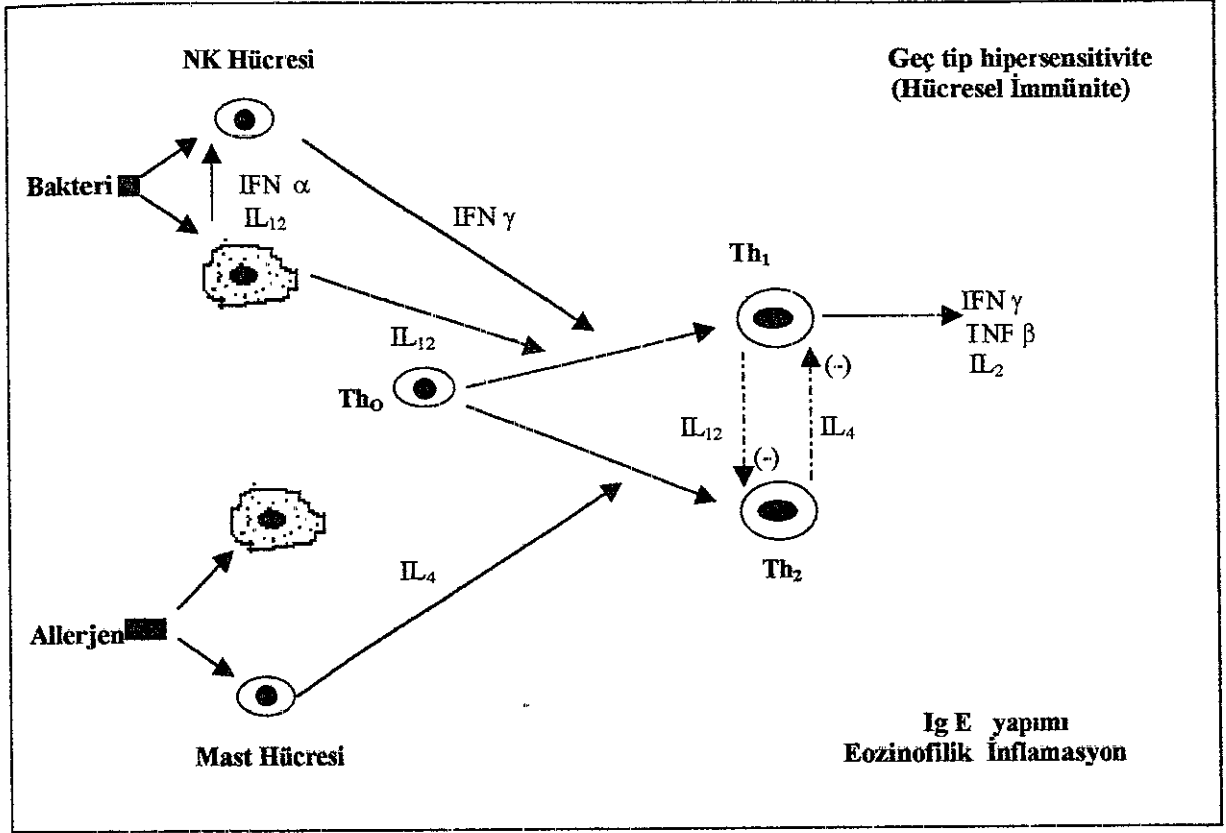
GENEL BİLGİLER

Bronş astımlı, başta mast hücreleri ve eozinofiller olmak üzere birçok hücrelerin rol oynadığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon, çeşitli uyarılara karşı var olan bronşiyal aşırı duyarlılığın artmasına, özellikle geceleri sabah erken saatlerde gelen, tekrar eden wheezing, nefes alamama, göğüste sıkışma ve öksürük krizlerine sebep olur. Bu krizler genellikle kendiliğinden ya da tedavi ile düzelebilir.

Astım fizyopatolojisinde, hava yolu inflamasyonu, bronkokonstrüksiyon ve mukus hipersekresyonunun rol aldığı bilinmektedir (15). İster allerjik (ekstrensek), ister allerjik olmayan (intrensek) nedenlerle olsun, bronş astımında hastalığın temelinde yatan olay hava yollarının kronik inflamasyonudur (15). Kronik hava yolu inflamasyonu bronş duvarında epitel deskuamasyonu, vazodilatasyon, ödem, düz kas hipertrofisi, müküs hipersekresyonu, subepiteliyal fibrozis ve müköz bez hipertrofisi gibi değişikliklere neden olur. Hava yollarındaki inflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını tayin eder.

Sensitizasyon olayı çevresel bir antijenin CD₄ (T helper) lenfositlere sunulması ile başlar (Şekil D). Eğer sunulan antijen bir allerjen ise ve diferansiyasyon T helper 2 (Th₂) yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt Ig E sentezi ve eozinofilik inflamasyon şeklinde olmaktadır. Th₂ lenfositleri hava yolu inflamasyonundan sorumlu hücrelerdir. Th₂ kaynaklı sitokinlerden IL₄ ve IL₁₃, normal koşullarda Ig G ve Ig M üreten B lenfositlerini uyararak bu hücreleri Ig E sentezlemeye yönlendirirler. Dolayısıyla IL₄ ve IL₁₃ atopinin ortaya çıkmasında rol oynayan temel sitokinlerdir. Th₂ kaynaklı diğer sitokinlerden IL₂, IL₅ ve granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) ise eozinofillerin matürasyonunu, inflamasyon bölgesinde birikmesini, aktivasyonunu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astımda hava yollarında oluşan eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar.

Şekil I. Th 1 ve Th 2 diferansiasyonu sonucu ortaya çıkan immun yanıt profili



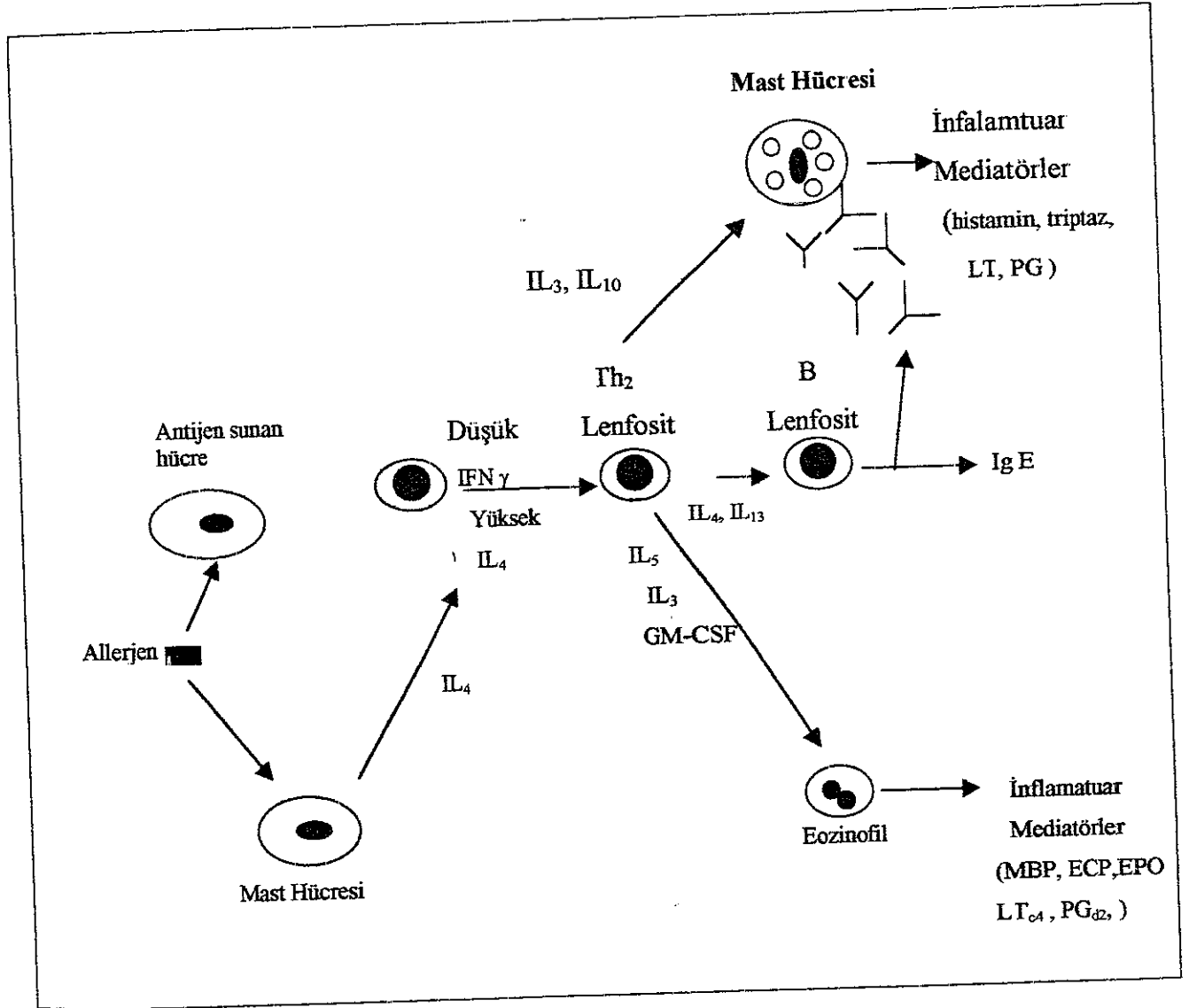
(15)

Th₂ hücrelerinin uyarısı ile B lenfositlerinden aşırı miktarda Ig E sentezlenmeye başlanarak duyarlı hale gelen kişilerin yeniden aynı allerjen ile karşılaşması mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur (Şekil II). Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, Ig E uyarısı ile lökotrienler ve prostoglandinler (PG) gibi yeni mediatörler de sentez edilir. Mast hücre kaynaklı bu mediatörler bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak hava yollarının diffüz olarak daralmasına neden olurlar (15,16). Son yıllarda mast hücrelerinin yukarıda belirtilen mediatörlerin yanı sıra IL₄, IL₅, IL₆ ve IL₁₃ gibi birçok değişik stokinleri de sentezlediği gösterilmiştir (15). Hastalık süresince mast hücrelerinin tekrarlayan aktivasyonları ile açığa çıkan sitokinlerin bronş mukozasında eozinofillerin birikmesini sağlayarak inflamasyonun kronikleşmesine neden olduğu varsayılmaktadır.

Bronş mukozasına göç eden eozinofiller ortamda bulunan lenfosit, makrofaj, mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler (IL₅, IL₃, GM-CSF) aracılığı ile aktive olurlar.

Aktive olmuş eozinofillerin yaşam süresi uzar, yüzey reseptör sayısı artar, inflamatuvar mediatör yapımı artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan mayor bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), ve peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar (15). Eozinofilin uyarılması ve aktivasyonu aynı zamanda, lipid mediatörler (LT_{C4} , PG_{D2} vb.) ve oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit gibi) yeni maddelerin sentezine neden olmaktadır. PAF, LT_{C4} ve PG_{D2} gibi lipid mediatörler inflamasyonun artmasına, bronkokonstriksiyona, kapiller permabilitenin artmasına ve mukozal ödeme yol açarlar.

Şekil II. Astma patogenezinde Th2 kaynaklı sitokinler



(15)

Kronik inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan mediatörler ve büyüme faktörleri subebitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi, revaskularizasyon ve müköz salgı bezi hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişiklere (remodelling) neden olur.

Kronik inflamasyon ve yapısal değişiklikler sonucu bronşlar aşırı duyarlı hale gelir. Artık hava yolları küçük uyarılarla bile daralabilme özelliği kazanmıştır. Hava yolları tetik çeken uyarılar ile karşılaşınca dakikalar içinde diffuz olarak daralır. Burada düz kas kasılması ön plandadır. Bunun yanısıra hava yolu obstrüksiyonunda inflamasyon ve ödem, kronik müköz tıkaçlar ve kalıcı yapısal değişiklikler rol oynar.

Bronş astım tanısı hastanın semptomları ve klinik bulguları ile konur. Solunum fonksiyon testleri ile elde edilen objektif bulgular ise tanıyı destekler. Astımlı hasta için tipik semptomlar öksürük, hışıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissidir. Bu semptomların hepsi birlikte aynı anda görülmeyebilir. Semptomların çeşidi ve şiddeti hastadan hastaya ve aynı hastada zaman içinde değişebilir. Semptomların önemli bir özelliği kendiliğinden ya da bronkodilatatör ve antiinflamatuvar tedavi ile azalması veya kaybolmasıdır. Semptomlar ve fizik muayene bulguları subjektiftir. Bu nedenle bronş astım tanısında daha objektif sonuçlar vermesi nedeniyle solunum fonksiyon testleri önemlidir. Obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında çok değişik solunum fonksiyon parametreleri kullanılmakla birlikte, en sık tercih edilenler; zorlu vital kapasite (FVC), zorlu vital kapasite manevrasının birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), akım volüm eğrisi ile ekspiratuvar tepe akım hızı (PEF) ölçümleridir. Ayrıca astım tanısında bronkoprovakasyon testleri, akciğer grafisi, allerji testleri, eozinofil sayımı ve balgam incelenmesi yapılır.

Bronş astım tedavisi;

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğu için tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır (17). Günümüzde astımın kesin tedavisi olmamakla birlikte, uzun süre kullanılan antiinflamatuvar ilaçlarla hava yollarındaki inflamasyon kontrol altında tutulabilmektedir. Hastalar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Antiinflamatuvar tedavi kesilecek olursa semptomlar tekrarlar (Board). Bu nedenle semptom olmasa bile, antiinflamatuvar ilaçların düzenli olarak kullanılması gereklidir.

Eğer hastanın yakınmaları ortaya çıkarsa bronkodilatatör ilaçlarla semptomları giderilir. Sonuç olarak astma tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir:

1. Çabuk etki eden ilaçlar
2. Uzun süreli kontrolde kullanılan ilaçlar

Çabuk etki eden ilaçlar: Bronkokonstrüksiyonu düzeltip, buna bağlı semptomları kısa sürede gideren ilaçlardır. Bunlar: Kısa etkili inhaler β_2 agonistler, antikolinerjikler, sistemik steroidler ve metilksantinlerdir.

Uzun süreli kontrolde kullanılan ilaçlar: Koruyucu ya da idame tedavisinde kullanılan ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Kontrol edici ilaçlar hava yollarındaki inflamasyonu baskılamak, öte yandan semptomlarda düzelmeye, solunum fonksiyonlarında normalleşmeye, bronş hiperreaktivitesinde azalmaya ve hastanın yaşam kalitesinde artış sağlamaya yararlar. Günümüzde bilinen en etkin kontrol edici ilaçlar inhaler kortikosteroidlerdir. Diğer kontrol edici ilaçların (kromolin sodyum, nedokromil sodyum, uzun etkili β_2 agonistler, metilksantinler, lökotrien antagonistleri) antiinflamatuvar etkileri daha düşüktür.

Klinik yönden bakıldığı zaman kortikosteroidlerin sistemik formları alevlenmelerde, inhaler formları bronş hiperreaktivitesi şiddetini azaltmakta ve semptomları düzeltmekte kullanılır. Maksimum cevabı elde etmek için belirli dozda ve uzun süre kullanılmaları gereklidir. Bu ilaçlar hava yolları inflamasyonunun her kademesinde etkili olup, inflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikimi ile bu hücrelerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını önler ve bronş düz kasında β_2 reseptör sayısını artırırlar (18).

Kortikosteroid tedavisi ile semptomlar kısa sürede kaybolurken, solunum fonksiyonlarındaki düzelmeler daha geç oluşur. Hava yolu inflamasyonunun klinik göstergesi olan bronş hiperreaktivitesindeki düzelmeler ise erken dönemde başlamaya birlikte, steroid kullanıldığı sürece aylar boyunca devam eder. Bu nedenle inflamasyonun baskılanması ve kontrol altında tutulması için inhaler kortikosteroidlerin uzun süre kullanılması gerekmektedir. Son uzlaşma raporunda astımın en kısa sürede astım kontrol altına alınması ve daha sonra bu kontrolü devam ettirecek en düşük steroid dozuna kadar tedavinin azaltılması önerilmektedir. Astım kontrolü, başlangıçtaki semptomların şiddetine uygun ya da bir üst basamaktan (sistemik kortikosteroid kullanımı ya da yüksek doz inhaler kortikosteroid) tedaviye başlayarak sağlanabilir. Genellikle β_2 agonistlerin bir günde 3-4 defadan fazla kullanımı ya da her gün düzenli kullanımı ek tedavi gerektiğinin göstergesidir. Her 1-6 ayda bir tedavi gözden geçirilmelidir. 3 aydır astım kontrol

altında ise tedavi basamağı düşürülebilir. Astım kontrolü sağlanamadığı takdirde basamak yükseltilir.

Tablo I. İnhaler kortikosteroidler için karşılaştırılmalı tahmini günlük dozlar

Etkin madde	Düşük doz	Orta doz	Yüksek doz
Beklometazon	168-504 µg	504-840 µg	840 µg <
Dipropiyonat			
Flutikazon	88-264 µg	264-660 µg	660 µg <
Budesonid	200-400 µg	400-600 µg	600 µg <

(19)

İnhaler kortikosteroidlerin orafarengal kandidiazis, ses kısıklığı, refleks öksürük ve bronkospazm gibi lokal yan etkiler yanında, ciddi olmayan sistemik yan etkileri de görülebilir (20). İnhaler kortikosteroidlerin sistemik etkilerini başlıca, kullanım sıklığı, inhaler kortikosteroidlerin farmakokinetikleri ve dolaşıma geçen steroid dozu belirler (21-23). Budesonid, beklometazon dipropiyonat, flunizolit (FLU), akciğer ve bağırsak tarafından hızlı ve yaygın olarak absorbe edilirken, triamsinolon asetonid (TAA) yavaş absorbe edilir (24-25). Inhalasyon ile mikrogram düzeyinde alınan steroidin ancak çok az bir miktarı sistemik dolaşıma geçer. Bu nedenle tedavi dozlarında ciddi sistemik yan etki çok nadirdir. İnhalasyon ile alınan ilacın yaklaşık %10'u hava yollarına giderken, %80'i orafarinkse yapışır ve yutulur. Yutulan ilacın ise %90'ından fazlası karaciğerden ilk geçişte inaktive edilir. Dolayısıyla inhalasyon yolu ile alınan steroidin ancak %10-15 kadarı sistemik dolaşıma geçer. Zayıf inhalasyon teknikleriyle ağız ve orafarinks absorpsiyonu artar, bu durum hastaların inhaler kullanım tekniklerinin düzeltilmesi, spacer kullanımı ve kullandıktan sonra ağız temizliği ile minime düşürülebilir (26-28).

İnhaler kortikosteroidler uzun süre yüksek dozda kullanıldıklarında, çocuklarda büyüme geriliği, adrenal supresyon, davranış değişiklikleri, katarkt oluşumu, metabolik etkiler (hiperglisemi, kolesterol yüksekliği), hematolojik ve immunolojik etki (nötrofili, eozinopeni, lenfopeni) gibi sistemik yan etkiler oluşturabilir (20). Bu yan etkilerin en önemlisi osteoporozdur. **Osteoporoz**, kemik kütlesinin azalması, kemik dokusunda dayanıklılığın azalması sonucu küçük travmalarla bile kırık oluşumunun kolaylaşması ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır. Çoğu kez, bir mineralizasyon bozukluğu olan osteomalazi ile karıştırılabilir. Osteoporozda kemik kütlesi kaybolmuştur, ancak mineralizasyon eksikliği yoktur. Kortikosteroidler, kemik

formasyonunda osteoblast fonksiyonunu direkt olarak baskılar. Osteoklast fonksiyonuna etki ederek kemik resorpsiyonunu, postmenapozal bayanlarda östrojen prekürsörlerinin adrenaldeki sentezini inhibe ederek osteoporozis riskini arttırırlar. Steroid tedavisine sekonder ortaya çıkan kemik kaybında kortikal kısma göre trabeküler kayıp daha fazla olduğu için vertebra ve femurda kemik kaybı daha yaygındır. Osteoporoz gelişiminde :

- ❖ Kalsiyum hemoestazisi üzerine etkiler,
- ❖ Sex hormonları üzerine etkiler ve
- ❖ Kemik yapımının inhibisyonu rol oynar (29).

1. **Kalsiyum hemoestazisi üzerine etkiler:** Steroidlerin kalsiyum ve fosforun gastrointestinal absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bunun mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte D vitamininden bağımsız faktörler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (30-31). Glukokortikoid kullanan olgularda muhtemelen kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonununa direkt etki ile üriner Ca atılımının arttığı bildirilmiştir (32-33). Ca'un renal atılımının artması ve GIS emiliminin azalmasının ve serum paratiroid hormon (PTH) yüksekliğine yani sekonder hiperparatroidizme neden olduğu (31-32) ve uzun süre PTH'un yüksek kalmasının kemik resorpsiyonunu arttırabildiği belirtilmiştir. Buna rağmen kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda D vitamini, PTH ve kalsitonin seviyelerinde kalıcı anormallik saptanmamıştır (31-34).

2. **Sex hormonları üzerine etkiler:** Kortikosteroidlerin hem direkt hemde indirekt etki ile sex hormon üretimi üzerinde azalmaya neden oldukları, indirekt olarak hipofiz ve adrenal androjen oluşumunu, direkt olarak gonadal hormon düzeyini azalttıkları bildirilmektedir (35-37). Hipofizden LH salınımını azaltmaları sonucu over ve testisten östrojen ve testesteron üretimi azalttıkları saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde estradiol, estrone, dihidroepiandrosteron sülfat, androstenedion ve progesteronun dolaşımdaki düzeylerinin azaldığı, anabolik hormonların eksikliklerinin kortikosteroid tedavisine bağlı gelişen osteoporozun patogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir.

3. **Kemik yapımının inhibisyonu:** Uzun süre kullanılan kortikosteroidler, osteoblastların proliferasyonunu, matrikse yapışmalarını, Tip-I kollojen ve nonkollojen proteinlerin sentezlenmesini inhibe ederek kemik formasyonunu engeller (38-39). Bu durum osteoblastlardan salgılanan osteokalsinin kortikosteroid dozuna bağımlı olarak, serum düzeyinde düşüş olarak yansımaktadır.

Kortikosteroidlere bağlı miyopati ve kas güçsüzlüğü kemik üzerindeki kas kontraksiyonuna bağlı normal kuvvetlerin kaybı aracılığıyla kemik kaybına katkıda bulunabilir. Eşlik eden inflamatuvar hastalıklar ve ilaçların osteoporozla katkısı olabilir (40).

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kemik turnoverindeki değişiklikleri indirekt olarak yansıtan birçok biyokimyasal belirteçten yararlanılmaktadır. Kemik formasyonunu; serum osteokalsin, alkalen fosfataz, Tip-I kollajen gösterirken, idrar hidroksiprolin ve piridinium ise kemik resorpsiyonunu yansıttığı saptanmıştır (11). Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteindir. Kemik yapımı için oldukça spesifik bir belirleyicidir. Kemik döngüsü yüksek postmenopozal olgularda osteokalsin seviyesi artar. Serum PTH, osteoporotik hastaların değerlendirilmesinde bakılması gereken değerli bir testtir. Osteoporotik olgularda normal, düşük veya yüksek olabilir.

Kırık riskini belirleyen en önemli faktör düşük kemik kütesidir. Kemik gücünü belirleyen kemiğe ait diğer faktörler (mikro yapısı, geometrik özellikler vb) ve düşme gibi iskelet dışı nedenler de kırık gelişiminde etkilidir. Ancak bu faktörlerden yalnızca kemik kütesi, kemik mineral yoğunluğu (KMY) olarak duyarlı bir şekilde ölçülebilmektedir. KMY ölçümü osteoporoz tanısının temelini oluşturur. Kemik kütesini periferik ve aksiyel bölgelerde veya tüm iskelette değerlendiren pek çok yöntem vardır (Tablo II) (41). Bu yöntemlerdeki temel ilke, kemik mineral yoğunluğu ile çeşitli yüklere karşı (kompresyon, torsiyon ve bükücü güçler) kemiğin dayanma gücü arasında iyi bilinen bir ilişkidir. Trabeküler kemikte kompresyona dayanma gücü kemik mineral yoğunluğunun karesi ile orantılıdır. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğunda ufak bir kayıp kemik gücünde çok önemli düzeyde azalmaya yol açabilmektedir (42).

Tablo II. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri

❖ **Sık kullanılanlar**

Dual enerji X-ray absorptiometre (DEXA)

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT)

Single foton (SPA) ve single X-ray (SXA) absorptiometre

❖ **Gelişmekte olanlar**

Ultrasonografi (BUA ve SOS)

Radyografik dansitometre

Magnetik rezonans görüntüleme

❖ **Diğerleri**

Dual foton absorptiometre (DFA)

Nötron aktivasyon analizi

Radyogrametre

(41)

Kemik mineral dansitesindeki ilerlemeler özellikle Dual energy X Ray (DEXA) diğer tekniklere oranla daha yeni bir teknik olup lomber vertebra, proksimal femur, ön kol ve tüm vücutta minimum radyasyon (1-3 mrem) maruziyeti ile kesin ve daha kısa sürede (2-6 dakika) vücuttaki kemik miktarını tayin etmeyi sağlamıştır (42-43). Enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın, önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastadan geçer ve hastadan elde edilen değer absorpsiyon materyalinden alınan değerlere oranlanarak verilir. DEXA hem trabüküler hem de kortikal kemik kaybıyla ilgili bilgi verirken, QCT sadece trabüküler kemik yapısı hakkında bilgi vermektedir. Duyarlılık oranı yüksektir. Yayılan huzmenin yoğunluğu Dual Foton Absorptiometre (DFA)'den daha fazladır, böylece daha hızlı görüntü elde edilebilir. Bu teknikte de yalancı negatif sonuç elde etme riski bildirilmektedir (42).

Büyüme dönemi tamamlandıktan sonra normal koşullarda 50 yaşına kadar kemik kütlesinde önemli bir değişiklik olmaz. Genç sağlıklı bireylerin kemik mineral yoğunluğunun toplumdaki dağılım özelliği nedeni ile bireylerin KMY değerleri, standart sapma (T skoru) olarak referans toplum değeri ile ilişkilendirilerek ifade edilmektedir (44)

Hastanın Bulunan KMY Değeri- Referans Olarak Verilen Pik Değeri

T Skor = _____

1 S.D

T Skor: Kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslamasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

T Skor değerinin saptanabilmesi için aynı toplumdaki ve aynı cinsteki 20-35 yaşları arasındaki sağlıklı kişilerden oluşan "Pik Kemik Kütlesinin" saptanması gereklidir.

Hastanın Bulunan KMY Değeri - O Yaşın Ortalama KMY Değeri

Z Skor = _____

1 S.D

Z Skor: Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

WHO (1994) tanı kriterlerine göre;

T Skor ; +1 ile -1 arası NORMAL
 -1 ile -2.5 arası OSTEOPENİ
 -2.5 ile -4 arası OSTEOPOROZ
 >4 ise AĞIR OSTEOPOROZ

olarak yorumlanmaktadır (44).

Rutin uygulamada kemik mineral yoğunluğunun 1 yıl ara ile yapılması önerilmekle birlikte risk faktörlerine sahip olmayan yavaş kemik döngülü kişilerde 2 veya 3 yılda bir kez yapılabilir.

Steroide bağlı osteoporoz ise 1 yıldan daha kısa süreli tekrarlar önerilmektedir (42).

Osteoporoz tedavisi;

Osteoporoz tedavi edilmesi zorunlu bir hastalıktır. Çünkü, kırıklar sonucu ortaya çıkan morbidite ve mortalite yüksektir, sosyal ve ekonomik yükü fazladır. Kırık riskinin belirlenmesinde doruk kemik kitlesi önemli rol oynar. Bu nedenle aslında osteoporoz tedavi edilmesinden çok, önlenmesi zorunlu bir hastalık olarak kabul edilmelidir.

Osteoporozda tedavi amaçları

1. Osteoporozun önlenmesi

- Doruk kemik kitlesinin artırılması

- Doruk kemik kitlesi oluştuktan sonraki kemik kayıplarının engellenmesi
- 2. Osteoporoz oluşmuş ise
- Kemik kitlesinin kayıplarının engellenmesi
- Semptomların giderilmesi
- 3. Osteoporoza bağlı gelişen kırık tedavisi.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan yöntemler:

1. Risk faktörlerinin giderilebilir olanlarının saptanıp yok edilmesi: Osteoporoz riskini artıran aşırı tuz, protein, alkol (erkeklerde >90 ml / gün, kadınlarda > 50 ml / gün), siğara, kahve tüketiminin azaltılması, hareketsizliğin önlenmesi, sık ve çok doğum yapmanın engellenmesi, yeterli D vitamini desteğinin sağlanması,
2. Diyetin düzenlenmesi (diyet kalsiyum içeriğinin zenginleştirilmesi, 500 ml süt veya yoğurt / gün),
3. Fizik aktivitenin artırılması, fizik egzersiz eklenmesi,
4. İlaç tedavisi,
5. Komplikasyonların önlenmesi ve / veya tedavisi.

Osteoporozda ilaç tedavisi

1. Kalsiyum,
2. D vitamini,
3. Kemik rezorpsiyonunu önleyen ilaçlar (hormon replasman tedavisi, bifosfonatlar, kalsitonin),
4. Kemik yapımını uyarıcı ilaçlar (fluorid, paratroid, growth hormon , anabolik steroidler),
5. Diğerleri (ipriflavon, stronsiyum),

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar nedene yönelik şekilde kullanılır. Başka bir deyişle; osteoporoz kemik yapım-yıkım dengesinin yıkım yönünde artması olduğuna göre, tedavi için kullanılacak ilaçların yıkımı önlemesi, yapımı artırması hedeflenir. Günümüzde osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu yıkımı önleyici (antirezorptif) etkisi iyi olan ilaçlardır. Kemik yapımını artırıcı etki sodyum florit ve PTH dışındaki ilaçlarda henüz yoktur.

Kemik yıkımını önleyici ilaçlar aynı zamanda işleyen yapım-yıkım ilişkisini de durdukları için yapıma beklenen ölçüde katkıda bulunmazlar.

GEREÇ YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde tanı konulan ve takip edilen bronş astımlı 20 olgu çalışmaya alındı. Bronş astımı tanısı, olgunun öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi tipik semptomlarının fizik muayene ve spirometrik testler ile elde edilen objektif bulgular ile birlikte değerlendirilmesiyle konuldu (45). Olgulara 12 ay süreyle ortalama 600 µg / gün budosenid turbuhaler cihazı ile verildi. Ek ilaç olarak sadece inhaler β_2 agonist kullanıldı.

Çalışmaya alınan olgular, özelliklerine göre 4 gruba ayrıldı.

1. *Grup:* Postmenapozal dönemde olan osteoporozu bulunan ve osteoporoz ilaç tedavisi alan kadın olgular,
2. *Grup:* Postmenapozal dönemde olan osteoporoz saptanan, önerildiği halde osteoporoz tedavisi kullanmayan kadın olgular,
3. *Grup:* Premenapozal dönemde olan osteoporozu bulunmayan kadın olgular,
4. *Grup:* Osteoporoz bulunmayan genç erişkin erkek olgular.

Astım dışında solunum sistemine veya diğer sistemlere ait herhangi bir hastalığı olan, sigara, alkol ve uyuşturucu alışkanlığı, hamileliği olan, bebeğini emziren, inhaler ilacı kullanmaya uyum sağlayamayanlar ile son 3 ay içinde 2 haftadan uzun süre oral steroid kullanan olgular çalışmaya alınmadılar.

Olgular ile yapılan ilk görüşmede; öykü, fizik muayene ve spirometrik değerlendirmeler ile hastalığın şiddeti, süresi, ve kullanılan ilaçlara ait bilgiler (doz, süre, sistemik kortikosteroid) anket formuna kaydedildi. İnhaler kullanım tekniğine uyumları kontrol edildi. İnhaler steroidlerin kemik metabolizmasına olan etkisini değerlendirmek için aynı görüşmede serum Ca, P, osteokalsin, PTH ve 24 saatlik idrar Ca düzeylerini ölçmek için örnekler alındı.

Olguların spirometrik değerlendirilmesi, standartlara uygun olarak; Fukuda Sanyo marka, Spiro Analyzer ST 300 (Tokyo, Japon) model cihaz ile yapıldı. Spirometrik ölçümler; tanı ve takip amaçlı kullanıldı. Test, olgu kısa etkili β_2 agonist kullanıyorsa minimum 6 saat, eğer uzun etkili β_2 agonist kullanıyorsa minimum 12 saat önce inhaler kullanımını bıraktırlarak uygulandı. Üç ardışık uygulama sonrası elde edilen en iyi değerlere sahip veri çalışmaya kabul edildi. Hava yolu obstrüksiyonu saptanan olgulara 400 µg terbutalin sülfat inhalasyonu uygulanarak 15 dakika sonra test tekrarlandı ve bronkodilatatör cevap değerlendirildi. Bazal değerlendirmeden sonra spirometrik test ile biyokimyasal parametreler 4 ayda bir tekrarlandı.

Serum Ca ve 24 saatlik idrar Ca'u standart metodlarla ölçüldü. Serum Ca'u normal değeri 1.5-2.5 mmol/L, 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı 1.67-5.32 mmol/L alındı. Serum P'u standart kitlerle Molybdate reaksiyonu yöntemiyle ölçüldü. Normal erişkin düzeyi 0.8 - 1.45 mmol/L olarak kabul edildi. Bu analizler yapılmadan 2 gün önce kalsiyum ve fosfordan zengin et, süt ve süt ürünleri diyetten çıkarıldı.

Osteokalsin, RIA ile ng/ml olarak, PTH ise solid faz kemiluminesans immunometrik assay yöntemi ile nmol / ml olarak ölçüldü ve normal erişkin düzeyi osteokalsin için 2-12 ng/ml, PTH için 12-72 ng/ml kabul edildi (46). Tüm örnekler -70 °C de saklanarak aynı anda analiz edildi.

Kemik mineral dansitesi ölçümlerinde Dual Enerji X Ray Absorptiometre (DEXA) yöntemi kullanılarak Norland XR 36 dansitometre (Fort Atkinson, Wis) cihazı ile yapıldı. Lomber vertebradan (L₁-L₅) antero- posterior ve lateral, sol femur boynundan antero-posterior görüntüler alındı. Trabeküler kemik kaybı lomber vertebra ve Ward üçgeni, kortikal kemik kaybı ise femoral boynundan ölçüldü. Değerlendirilmesinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kuralları kullanıldı. Kemik mineral yoğunluğu genç sağlıklı populasyon ortalamasının 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar "normal", (-1) - (-2.5) SD arasındakiler "osteopeni", (-2.5) - (-4) SD değerler "osteoporoz" ve -4 SD altında olup kırık geçirenler ise "ağır osteoporoz" olarak yorumlandı. Olguların DEXA'ları bazal ölçüm yapıldıktan sonra çalışmanın 6. ve 12. aylarında tekrarlandı. DEXA sonuçları osteoporoz şeklinde rapor edilen olgular hastanemiz fizik tedavi kliniğinde osteoporoz yönünden değerlendirilerek tedavileri düzenlendi.

ANALİZ

Toplanan veriler SPSS (SPSS for MS Windows release 80) programı ile bilgisayara kaydedilerek, istatistiksel analizler yapıldı. Bu çalışmada 4 grubun inhaler kortikosteroid doz, kullanım süresi ve kemik metabolizma parametreleri ile kemik dansitesi sonuçları karşılaştırıldı. Tüm değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma "Mann Whitney U" testi ile; parametrelerin bazal ve 12. ay değerlerinin karşılaştırılması "Wilcoxon Signed-Rank" testi ile yapıldı. $P < 0,05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 20 olgunun 16'sı kadın, 4'ü erkekti. Olguların yaş ortalaması 46.8 ± 18.2 yıl bulundu. Tüm olguların demografik özellikleri Tablo III'de görülmektedir.

Ortalama astım süresi grup I'de 118 ay, grup IV'de 168 ay idi ve diğer iki gruba göre belirgin olarak daha uzundu. Buna karşın inhaler steroid kullanım süresinin grup III ve IV'de diğer iki gruptan belirgin olarak kısa olduğu görüldü. Inhaler steroid kullanım süresi sırasıyla 61, 68, 13.2, ve 21.3 ay idi.

Olguların öykülerinden; minimum son bir yıl öncesine kadar 1. grupta 1 olgunun, 2 grupta 1 olgunun, 3. grupta 2 olgunun, 4 grupta 1 olgunun değişen sürelerde düşük dozlarda sistemik steroid kullandığı öğrenildi.

Çalışmaya alınan kadın olguların 11'i postmenapozal, 5'i premenapozal dönemdedi. Olgulardan postmenapozal dönemde olup osteoporoz tedavisi alanların menapoz süresi, tedavi almayan gruba göre daha uzundu (sırasıyla 66 ve 40 ay).

Tablo III. Olguların demografik bilgileri

PARAMETRELER	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Sayı (n)	8	3	5	4
Yaş (yıl)	51.2 ± 10.6	53.0 ± 17.2	40.4 ± 22.1	41.2 ± 16.5
Seks oranı (K/E)	8/-	3/-	5/-	-/4
Astım süresi (ay)	118	96	84	168
İKS süresi (ay)	61	68	13,2	21,25
İKS ortalama dozları	600 µg	600 µg	600 µg	600 µg
OKS kullanan olgu sayısı, süresi ve dozları	1 olgu, 2 yıl öncesine kadar 25 yıl 5mg/gün	1 olgu, 2 yıl öncesine kadar 1 yıl 5 mg/gün	2 olgu, 1 yıl öncesine kadar atakta 15 gün	1 olgu, 1 yıl öncesine kadar atakta 15 gün
Premenapoz (n)	-	-	5	-
Postmenapoz (n)	8	3	-	-
Menapoz süresi (ay)	66	40	-	-
Östrojen tedavisi (n)	1	-	-	-
D vitamini (n)	4	-	-	-
Kalsiyum (n)	8	-	-	-

20 olgunun ortalama serum Ca, P, idrar Ca, PTH ve osteokalsin bazal ve bir yıllık takip değerleri normal sınırlarda bulundu (Tablo IV). Ortalama serum PTH düzeyi bazal ölçümde normalin alt sınırındayken, 1 yıl sonundaki ölçümlerde normalin üst sınırına yükseldiği ve aradaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P < 0.05$).

Tablo IV. 20 olgunun kemik metabolizma belirteçlerinin ortalama ve standart deviasyon değerleri

Parametreler	Bazal	4. ay	8. ay	12. ay
Ca (mmol/L)	2.37 ± 0.11	2.40 ± 0.10	2.44 ± 0.14	2.27 ± 0.10
P (mmol/L)	1.21 ± 0.23	1.13 ± 0.29	1.16 ± 0.26	1.15 ± 0.32
İdrar Ca (mmol/L)	3.29 ± 2.02	3.54 ± 1.96	3.38 ± 1.71	4.27 ± 3.04
PTH (ng/mL)	42.15 ± 29.59	37.94 ± 24.56	44.39 ± 20.59	58.6* ± 31.2
Osteokalsin (ng/mL)	5.59 ± 4.16	4.91 ± 3.71	5.24 ± 4.96	5.22 ± 5.94

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, araştırdığımız kemik metabolizması belirteçlerinden Ca, P, 24 saatlik idrar Ca'u ve osteokalsin düzeylerinin bazal değerleri ile bir yıl sonraki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu (Tablo V). Serum PTH düzeyinde ise ilk üç grupta değişiklik saptanmazken, grup IV'de artış izlendi.

Tablo V. Kemik metabolizma belirteçlerinin gruplara göre bazal ve bir yıl sonraki ortalama ve standart deviasyon değerleri.

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Ca bazal (mmol/L)	2.25 ± 0.10	2.38 ± 0.14	2.39 ± 0.17	2.37 ± 0.05
1 yıl sonra	2.38 ± 0.12	2.30 ± 0.00	2.36 ± 0.11	2.41 ± 0.07
P bazal (mmol/L)	1.23 ± 0.19	1.26 ± 0.40	1.12 ± 0.25	1.26 ± 0.20
1 yıl sonra	1.11 ± 0.28	1.11 ± 0.20	1.24 ± 0.55	1.17 ± 0.11
İdrar Ca bazal (mmol/L)	4.29 ± 2.12	3.88 ± 2.60	1.76 ± 0.37	2.76 ± 1.87
1 yıl sonra	3.54 ± 1.69	2.92 ± 1.89	5.84 ± 4.77	4.80 ± 3.41
PTH bazal (ng/mL)	50.35 ± 39.02	27.10 ± 0.44	38.04 ± 32.44	42.20 ± 9.17
1 yıl sonra	48.17 ± 33.50	45.13 ± 36.09	61.38 ± 27.97	74.40 ± 31.20
Osteokalsin bazal (ng/mL)	6.86 ± 4.46	8.40 ± 6.78	3.45 ± 0.77	3.65 ± 2.62
1 yıl sonra	2.96 ± 2.88	6.70 ± 4.67	4.10 ± 1.96	10.03 ± 11.64

20 olgunun DEXA'ları ayrı ayrı değerlendirildiğinde,

I. gruptaki 8 olgudan 7'sinin bazal kemik mineral dansitesi osteoporotik bulundu. Bu olguların 4'ünde 1 yıl sonunda kemik mineral dansitesinde artışa bağlı olarak osteopeni saptanırken, 3 olguda osteoporoz devam etti. Geriye kalan 1 olguda ise bazal ve kontrol ölçümlerde osteopeni mevcuttu.

II. gruptaki tüm olguların bazal ve 1 yıl sonraki kemik mineral dansiteleri osteoporotik bulundu.

III. ve IV. grubu oluşturan premenapozal kadın ve erkek olguların tüm kemik mineral dansite değerleri ise normal sınırlarda saptandı.

Gruplar tek tek incelendiğinde bazal ve bir yıl sonunda postmenapozal dönemdeki kadın olguların lomber bölgeleri T skoruna göre osteoporotik (T skor: -2.5 - (-4) arası), Z skoruna göre osteopenik (Z skor: -1 - (-2.5) arası), premenapozal dönemdeki olgular ile erkek olguların T ve Z skoru normal sınırlarda saptandı. Femur bölgesi, T skoruna göre grup I ve II osteopenik, grup III ve IV ise normal sınırlarda iken Z skoruna göre grup II osteopenik diğer gruplar normal sınırlarda tespit edildi. Kemik mineral dansitesi değerlendirildiğinde tüm gruplarda 1 yıl sonunda femur boynu, ward üçgeni, büyük torakanterde düşüş, lomber bölgede ise premenapozal kadın olgularda düşme saptanırken, diğer gruplardan I. grupta biraz daha fazla olmak üzere artış izlendi. Kemik mineral dansitesinde 1 yıl sonunda grup I'de lomber bölgede dansite artışı (0.74 gr/cm^2 - 0.81 gr/cm^2), femur boynu, Ward üçgeni ve büyük torakanter de ise 1 yıl sonunda diğer üç gruba göre daha az bir düşüş tespit edildi (Tablo VII).

Tablo VII. DEXA değerlerinin gruplara göre bazal ve bir yıl sonraki ortalama ve standart deviasyon değerleri

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Lomber bazal (gr/cm ²)	0.74 ± 0.14	0.73 ± 0.14	1.18 ± 0.15	1.15 ± 0.22
1 yıl sonra	0.81 ± 0.07	0.75 ± 0.01	1.14 ± 0.09	1.18 ± 0.15
Lomber T bazal	-2.94 ± 0.98	-2.80 ± 0.87	0.58 ± 1.55	0.30 ± 1.67
1 yıl sonra	-2.49 ± 0.67	-2.99 ± 0.16	0.90 ± 0.52	0.30 ± 1.54
Lomber Z bazal	-1.62 ± 1.04	-1.26 ± 0.45	1.19 ± 0.63	0.20 ± 1.96
1 yıl sonra	-1.28 ± 0.83	-1.39 ± 0.46	0.90 ± 0.52	0.68 ± 1.38
Femur boynu (F) bazal	0.76 ± 0.09	0.70 ± 0.10	1.02 ± 0.06	0.93 ± 1.10
1 yıl sonra (gr/cm ²)	0.75 ± 0.06	0.66 ± 0.07	0.97 ± 0.04	0.88 ± 0.10
Ward üçgeni (W) bazal	0.63 ± 0.11	0.56 ± 0.17	0.89 ± 0.09	0.80 ± 0.15
1 yıl sonra (gr/cm ²)	0.52 ± 0.09	0.46 ± 0.12	0.76 ± 0.09	0.63 ± 0.10
Torakanter (R) bazal	0.65 ± 0.10	0.55 ± 0.07	0.86 ± 0.08	0.80 ± 0.12
1 yıl sonra (gr/cm ²)	0.59 ± 0.07	0.46 ± 0.01	0.72 ± 0.05	0.75 ± 0.07
FWR T bazal	-1.34 ± 0.94	-1.96 ± 1.07	0.72 ± 0.52	0.07 ± 0.08
1 yıl sonra	-1.41 ± 0.51	-2.18 ± 0.65	0.34 ± 0.03	0.08 ± 0.79
FWR Z bazal	-0.53 ± 0.84	-1.20 ± 0.87	1.48 ± 0.60	0.56 ± 1.45
1 yıl sonra	-0.21 ± 0.58	-0.97 ± 0.47	0.92 ± 0.51	0.62 ± 1.19

TARTIŞMA

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır (17). Günümüzde bu amaçla antiinflamatuvar etkili inhaler kortikosteroidler uzun süreli kullanılmaktadır. Bu ilaçların yan etkileri daha çok lokal olarak ortaya çıkmakta, en sık orofaringeal kandidiasis, ses kısıklığı ve üst hava yolu iritasyonuna bağlı öksürüğe neden olmakla birlikte, yüksek dozlarda uzun süre kullanılan inhaler kortikosteroidlerin kemik metabolizmasına olumsuz etki ile yanında, sabah kortizol düzeyinde düşüklüğe neden olabildikleri bildirilmektedir (1).

İnhaler kortikosteroidlerin sistemik etkilerini başlıca, kullanım sıklığı, kullanım teknikleri ve dolaşıma geçen steroid dozları belirlemektedir. İnhaler kortikosteroidlerden, beklametazon dipropiyonat ile budesonidin uzun dönem yüksek doz kullanılmasının kemik metabolizması üzerine olabilecek yan etkilerini karşılaştıran çalışmalarda, sistemik yan etkinin beklametazon dipropionatta daha sık geliştiği görülmüştür (47, 48).

Çalışmamızda bronş astımlı 20 olguya 1 yıl süreyle inhaler kortikosteroid olarak günlük ortalama 600 µg budesonid verildi. Olguların ortalama serum Ca ve P değerleri bazal ve 1 yıl sonunda normal sınırlarda bulundu. Çalışmamızla uyumlu olarak Toogod ve arkadaşlarının çalışmalarında da, 2 hafta süreyle uygulanan günlük 0,6-2,4 mg inhaler budasenid dozunun serum kalsiyum, paratiroid hormon, D vitamini düzeylerinde ve üriner c AMP düzeyinde değişikliğe neden olmadığı ancak 2,4 mg / gün doz kullanımı ile endojen kortizol salgılamında parsiyel baskılanma geliştiği bildirilmektedir (49).

Olguların bazal ve 1 yıl sonraki ortalama 24 saatlik idrar Ca düzeyleri normal sınırlarda saptandı (sırasıyla 3.29 ± 2.02 mmol/L ve 4.27 ± 3.04 mmol/L). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Jennings ve arkadaşları, sağlıklı olgularda 2500 µg/gün beklametazon dipropiyonat ve eşdeğer dozda budesonidi 1 ay süresince uyguladıklarında serum P seviyesinde artış, serum ve idrar Ca düzeyinde ise değişiklik saptamadıklarını bildirmektedir (50). Buna karşın Toogod ve arkadaşları, 1,2-2,4 mg / gün budesonidi 1 ay süre ile uyguladıklarında 24 saatlik serbest idrar Ca ve serum osteokalsin düzeyinde düşme saptadıklarını belirtmektedirler (51). Ali ve

arkadaşlarının çalışmasında farklı olarak 2000 µg/gün beklametazon dipropiyonat tedavisi ile idrar Ca ve hidroksiprolin atılımında artış olduğu bildirilmektedir (52).

Kortikosteroidler uzun süreli ve yüksek doz kullanım sonucu Ca ve P'un barsaklardan absorpsiyonunu azaltarak idrarla Ca atılımını arttırmakta ve serum Ca azalmasına neden olmaktadır. Böylece sekonder hiperparatiroidizm gelişmekte ve serum PTH seviyesinde artmaya yol açmaktadır. Paratiroid hormonun uzun süre yüksek kalması osteoklast fonksiyonuna etki ederek kemik resorpsiyonunu hızlandırmakta, ayrıca erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda östrojen prekürsörlerinin adrenaldeki sentezini inhibe ederek osteoporoz riskini artırıcı etki yapabilmektedir (12, 53). Bu durum, erkeklerin de osteoporozu yatkin olduğunun indirekt bir göstergesi olarak düşünölmektedir.

Çalışmamızda ise, inhaler kortikosteroid tedavisi uygulanan 20 olgunun bazal ortalama serum PTH değerleri normalin alt sınırındayken, 1 yıl sonundaki ölçümlerde normalin üst sınırına yükseldiği ve aradaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu göröldü (sırasıyla 42.15 ± 29.59 ng/mL ve 58.60 ± 31.2 ng/mL). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, ilk üç grupta serum PTH düzeyinde bir değişiklik saptanmazken, grup IV'te normal değerlerin üzerine çıkan istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. Postmenapozal dönemde olup, osteoporozu bulunan kadın olgulardan oluşan I. grubun PTH düzeyinin normal kalması bu olguların osteoporozu yönelik tedavi (Ca, östrojen, D vitamini) almalarına bağlı olabilir. Reid ve arkadaşlarının çalışmasında da, steroid tedavisi alan 13 olguya 1 gr/gün elementer kalsiyum 2 ay süreyle oral olarak verildikten sonra idrar hidroksiprolin atılımında ve PTH sentezinde azalma olduğu bildirilmektedir (54). Serum PTH'unun normal seviyelerde kalması II. grupta olgu sayısının az olması, premenapozal kadın olgulardan oluşan III. grupta ise sex hormonlarının koruyucu etkisiyle ilişkili olabilir. PTH düzeyinin IV. grupta yüksek bulunması, beklenenin tersine erkek olguların da osteoporozu yatkin olduğunun bir göstergesi olarak yorumlandı.

Toogod ve arkadaşlarının çalışmasında da bronş astımı tanılı 26 erkek ve 43 kadın (41'i postmenapozal dönemde olup östrojen tedavisi alan) olguya ortalama 10 ± 5.5 yıl süreyle verilen inhaler kortikosteroid ve/veya ortalama 10.7 ± 9.7 yıl süreyle verilen oral kortikosteroid tedavisinden sonra, ölçölen kemik mineral dansitesinde, steroid tedavisinin süresi ve dozuyula orantılı bir düşüş saptanmıştır. Aynı çalışmada kemik mineral dansitesinin, östrojen tedavisi alan kadın olgularda, eşit dozda inhaler ve oral kortikosteroid alan erkek olgulardan daha yüksek olduğu görölmüştür (7).

Serum osteokalsin düzeyinde azalma osteoblastik aktivitede bir azalmanın olduğunu işaretidir. Brown ve arkadaşları, sağlıklı kişilere 2 günden daha uzun süre 2000 µg/gün beclometazon dipropiyonat tedavisi verdikten sonra serum osteokalsin seviyesindeki azalmayı göstererek, beclometazon dipropiyonatın sistemik absorpsiyonu sonucu kemik formasyonunu inhibe ettiğini bildirmektedirler (55). Leech ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, tedavilerinde 2000 µg beclometazon dipropiyonat kullanan premenapozal dönemde 21 astımlı olgudan oluşan grup ile budesonid veya plasebo kullanan gruplar 1 hafta sonra karşılaştırıldıklarında ilk grupta serum osteokalsin düzeyinde diğer gruplara göre bir düşüş saptanmıştır (48).

Packe ve arkadaşları astımlı olgularda yüksek doz inhaler kortikosteroidlerin kemik mineral dansitesine olan etkilerini araştıran çalışmalarında, inhaler beclometazon dipropiyonatın günlük 1000-2000 µg dozda ve bir yıldan uzun süre aralıklı veya düzenli oral steroid ile birlikte alındığında kemik dansitesinde anlamlı düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak daha önce hiç inhaler ve sistemik kortikosteroid almayan kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, serum osteokalsin, kalsiyum, alkalin fosfat ve idrar piridinium düzeylerinde fark gözlenmemiştir. (56). Louis ve arkadaşlarının çalışmasında, bronş astım tanısı alan ve 18 ay boyunca yüksek doz (>800 µg/gün) inhaler kortikosteroid ile düşük doz (<500 µg/gün) inhaler kortikosteroid kullanan ve hiç inhaler kortikosteroid kullanmayan olgular karşılaştırılmıştır ve yüksek doz inhaler kortikosteroid kullanan grupta serum osteokalsin düzeyinde hafif bir düşüş olmasına karşın, kemik dansitesinde gruplar arasında belirgin fark olmadığı saptanmıştır (1). Çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak olgularımızın ortalama serum osteokalsin düzeyleri bazal ve 1 yıl sonundaki ölçümlerde normal sınırlarda bulundu.

Hanania ve arkadaşları, genç erişkin bronş astımlı kadın olgulara günlük 800 µg dozunda beclometazon dipropiyonat ve eşdeğer doz budesonid tedavisi ile sadece bronkodilatatör tedavisi alan grupları 1 yıl sonunda karşılaştırdıklarında; birinci grupta kemik mineral dansitesinde ve serum osteokalsin seviyesinde belirgin azalma bulmuşlardır (5). Stead ve arkadaşları da postmenapozal kadın olgularda yüksek doz inhaler kortikosteroidi 1 yıldan daha uzun süre uyguladıktan sonra, aynı yaştaki kontrol grubuna göre kemik mineral dansitesinde lomber bölgede düşme olduğunu bildirmektedir (57).

Buna karşılık Luengo ve arkadaşlarının çalışmasında, 21 orta ve ileri yaş astımlı olguya 2 yıl süreyle ortalama 630 ± 250 $\mu\text{g/gün}$ dozunda beklometazon dipropiyonat uygulandıktan sonra, kemik mineral dansitesinde anlamlı bir azalma saptanmadan, olguların kemik kaybının sağlıklı popülasyonla benzer düzeyde olduğu bildirilmektedir (58). Aynı şekilde Herrala'nın çalışmasında, bir yıl süre ile 1000 $\mu\text{g/gün}$ dozunda beklometazon dipropiyonat kullanan genç erişkin astmatik kadın olgularda, çalışmanın 6. ve 12. aylarında DEXA ile ölçülen kemik mineral dansitesinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır (13).

Bizim sonuçlarımızda son iki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde lomber bölge ve femur bölgesi kemik mineral dansitesindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte osteoporozu yansıtmada hassas bir yöntem olan DEXA'daki olumsuz değişikliklerin, osteoporoz tedavisi alan grup I'de, osteoporoz riski düşük olarak kabul edilen grup III ve IV'e göre daha az olması, inhaler kortikosteroid alan tüm olgularda osteoporozdan koruyucu tedavinin önerilmesi gerektiğini düşündürdü. Ancak yorumumuzun daha güvenilir olması açısından, kemik kaybının sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Elde ettiğimiz verilere göre, inhaler kortikosteroidlerin kemik kütlesi üzerine olan etkisini yansıtan parametreler içinde serum PTH seviyesi ve kemik mineral dansitesi ölçümünün en değerli parametreler olduğunu düşünüyoruz. Bir yıl süresince ortalama 600 µg/gün dozunda kullanılan budesonidin, postmenapozal osteoporozu olan ve buna yönelik tedavi uygulanan kadın olgularda kemik mineral dansitesindeki azalmayı iletmediğini, bunun yanında aynı dozlarda uygulanan inhaler kortikosteroidin erkek olgularda da osteoporozu yatıklık yapabileceğini saptadık. Premenapozal dönemde olup hormonal fonksiyonları aktif olan kadın olgular, postmenapozal kadın olgular ve erkek olgulara göre inhaler kortikosteroidlerin bu yan etkisinden daha az etkilendiler. Bu nedenlerle inhaler kortikosteroidlerin önemli bir yan etkisi olan osteoporozun gelişmemesi için, postmenapozal kadın olgular kadar erkek olgulara da osteoporozdan koruyucu tedavinin önerilmesi gerektiğini, ancak bu sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesini gerektiğini düşünüyoruz.

ÖZET

Bronş astımı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle tedavide öncelikle hava yollarındaki inflamasyonun kontrol altına alınması amaçlanır. Halen bilinen en etkili antiinflamatuvar ilaç grubu kortikosteroidlerdir. Ancak uzun süre oral kortikosteroid kullanımı birçok sistemik yan etkiye yol açabildiği için, son yıllarda astım tedavisinde güçlü antiinflamatuvar etkisi olan inhaler kortikosteroidler önerilmektedir.

Çalışmamızda, hafif ve orta dereceli astım tanısı alan postmenapozal dönemdeki kadın olgularla, genç erişkin erkek ve kadın olgularda 1 yıl süreyle, ortalama 600 µg/gün dozda verilen inhaler kortikosteroidin (budesonid) kemik metabolizması ve kemik mineral dansitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık

Çalışmaya 16'sı kadın, 4'ü erkek 20 bronş astımlı olgu (yaş ortalaması: 46.8±18.2 yıl) alınarak dört gruba ayrıldı. Bu gruplar, postmenapozal dönemde olan osteoporozu bulunan ve osteoporoz ilaç tedavisi alan kadın olgular (grup I), postmenapozal dönemde olan osteoporoz saptanan, önerildiği halde osteoporoz tedavisi kullanmayan kadın olgular (grup II), premenapozal dönemde olan osteoporozu bulunmayan kadın olgular (grup III) ve osteoporoz bulunmayan genç erişkin erkek olgular (grup IV)'dan oluşmaktaydı.

Inhaler kortikosteroidlerin kemik metabolizmasına olan etkisini değerlendirmek için ilk görüşmede ve 4 ayda bir serum Ca, P, osteokalsin, PTH ve 24 saatlik idrar Ca düzeylerini ölçmek için örnekler alındı. Kemik mineral dansitesi ölçümlerinde DEXA yöntemi kullanılarak 0., 6. ve 12. aylarda tekrarlandı. 20 olgunun ortalama serum Ca, P, idrar Ca, PTH ve osteokalsin bazal ve bir yıllık takip değerleri normal sınırlarda bulundu. Ortalama serum PTH düzeyi 1 yıl sonundaki ölçümde normalin üst sınırına yükseldiği ve aradaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kemik metabolizması belirteçlerinden sadece serum PTH düzeyinde grup IV'te artış izlendi. Diğer belirteçler tüm gruplarda normal sınırlarda saptandı.

Çalışmamızdaki 20 olgunun DEXA'ları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, I gruptaki 8 olgudan 7'sinin bazal kemik mineral dansitesi osteoporotik bulundu. Bu olguların 4'ünde 1 yıl sonunda kemik mineral dansitesinde artışa bağlı olarak osteopeni saptanırken, 3 olguda osteoporoz devam etti. Geriye kalan 1 olguda ise bazal ve kontrol ölçümlerde osteopeni mevcuttu. II gruptaki tüm olguların bazal ve 1 yıl sonraki kemik mineral dansiteleri osteoporotik bulundu. III ve IV grubu oluşturan premenapozal dönemdeki kadınların ve genç erişkin erkek olguların tüm kemik mineral dansite değerleri ise normal sınırlarda saptandı.

Lomber bölge kemik mineral dansitesi gruplara göre değerlendirildiğinde, 1 yıl sonunda premenapozal kadın olgularda düşüş saptanırken, diğer gruplarda ise I grupta biraz daha fazla olmak üzere artış saptandı. Femur boynu, Ward üçgeni ve torakanter bölge kemik mineral dansitesinde 1 yıl sonunda osteoporoz tedavisi alan grup I'deki düşüş oranının diğer gruplara göre daha az olduğu görüldü.

Bu bulgular, inhaler kortikosteroidlerin kemik kütlesi üzerine olan etkisini yansıtan parametreler içinde serum PTH seviyesi ve kemik mineral dansitesi ölçümünün daha değerli olduğunu göstermiştir. İnhaler kortikosteroidlerin önemli bir yan etkisi olan osteoporozun gelişmemesi için, postmenapozal kadın olgular gibi erkek olgularda da, osteoporozdan koruyucu tedavinin önerilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ancak bu sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

REFERANSLAR

1. Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. Clinical aspects of allergic disease, effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 796-803.
2. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(S): 89-96.
3. Barnes NC. Safety of high dose inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1993; 87(S): 27-31.
4. Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47: 404-7.
5. Hanania NA, Chapman KR, Strurtridge WC. Dose related decrease in bone density amongst asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 571-9.
6. Packe GE, Robb O, Robins SP. Bone density in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids; comparison of the budesonide and beclomethasone dipropionate. *J R Coll Phys* 1996; 30: 128-32.
7. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 157-66.
8. Toogood AH, Crilly RG, Jones G. Effect of high dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 57-61.
9. National Heart Lung and Blood Institute. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-41.
10. Guidelines on the management asthma. *Thorax* 1993; 48 (S): 1-24.
11. Reid DM. Methods of measurement of bone turnover and clinical evaluation of osteoporosis: relevance to asthma and corticosteroid therapy. *Respir Med* 1993; 87 (S): 9-14.
12. Ip M, Larn K, Yam L, Kung NM. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994; 105: 1722-27.
13. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O. Bone mineral density in asthmatic women on high dose inhaler beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994; 15: 621-3.

14. Barbara P L, Lawrence G R, Glucorticoid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann of Inn Med* 1990; 112: 352-64.
15. Türктаş H, Türктаş İ. Astmada patogenezi. *Astma kitabı* Editör: Haluk Türктаş-İpek Türктаş. Bozkır matbaacılık, I. Baskı, Ankara, 1998; sayfa: 27-48.
16. Macfedden ER. Asthma: Acute and chronic therapy in: *pulmonary diseases and disorders*. Ed: Alfred P. Fishman. 2nd edition. McGraw Hill. New York 1988; S: 1311.
17. Busse WW: Airway inflammation in asthma. An important role for eosinophils. In *preventive therapy in asthma*. Ed: J. Morley. 1st edition. Academic Press, London. 1990. S 73-85.
18. Kraan J, Koeter GH, van der Mark T. Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 44-48.
19. Uzman panel raporu 2: Astım teşhis ve tedavi klavuzu, ulusal astım eğitim ve önleme programı. 1997; sayfa: 35
20. Hanaia NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effect of Inhaled Corticosteroids. *The American Journal of Medicine* 1995; 98: 196-208.
21. Toogood JH, Lefcoe NM, Haines DSM. A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 298-308.
22. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 288-98.
23. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (S): 1-26.
24. Check WA, Kaliner MA. Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivatives used for asthma therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (S): 44-51.
25. Chaplin MO, Rooks W II, Eswenson EW. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 402-13.
26. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C. Systemic effects of high-dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993; 48: 967-73.
27. Prah P, Jensen T. Decreased adreno-cortical suppression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols. *Clin Allergy* 1987; 17: 393-98.
28. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high-dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990; 45: 736-39.

29. American college of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis&Rheumatism* 1996; 39: 1791-1801.
30. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977; 64: 655-65.
31. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25 hydroxy vitamin D administration. *J Clin Invest* 1979; 64: 655-65.
32. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increase urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32: 151-56.
33. Brandli DW, Golde G, Greenwald M, Silverman SL. Glucocorticoid-induced osteoporosis a cross-sectional study. *Steroids* 1991; 56: 518-23.
34. Seeman F, Kuman R, Huder GG, Sucot M, Heath II, Riggs BL. Production, degradation and circulating levels of 1 25-dihydroxy vitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest* 1980; 66: 664-69.
35. Hsueh AJ, Ericson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 1978; 32: 639-48.
36. MacAdams MR, White Dh, Chipps BF. Reduction in serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648-51.
37. Reid IR, France JT, Ohybus J, Ibbertsson HK. Low plasma testosterone levels in glucocorticoid-treated male asthmatics. *BMJ* 1985; 291: 574-78.
38. Dempster DW, Arnaud MA, Meunier PI. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 410-17.
39. Gronowicz G, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decreases beta-1 integrin levels. *Endocrinology* 1995; 136: 598-608.
40. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Med* 1998; 157: (S) 1-53.
41. Garrnero P, Delmas PD. Diagnostic evaluation update-osteoporosis. *Endocrinol Metab Clinics N Am* 1997; 26: 913-35.

42. Bayraktar F. Osteoporozda tanı yöntemleri. Tüm yönleriyle osteoporoz, Editör: Prof Dr Candeğer Yılmaz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Mart 1997, sayfa 67-92.
43. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assesment of bone mineral and structure : state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-30.
44. WHO: Assesment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva, 1994.
45. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
46. Texbook of Clinical Chemistry. Editör: Norbert W. Tietz, Saunders Company, America, 1986, S:1860
47. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H. Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *BMJ* 1991; 302: 627-28.
48. Leech JA, Hodder Rv, Oi DS, Gay J. Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 113-15.
49. Markov AE, Toogood CH, Hodsman AB, Steer B, Fraher LJ. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisone on biochemical markers of skeletal and adrenal function. (Abstrac) *J Bone Min Res* 1992; 7: 97.
50. Jennings BH, Larsson B, Andersson KE, Johansson SA. The assesment of systemic effects of inhaled glucocorticostreoids: a comparison of budesonide and boclemethasone dipropionate in healthy volunteers. In: Jennings BH. Assesment of systemic of inhaled glucocorticosteroids. Sweden, University of Lund, 1990, VII: 1-14.
51. Toogood JH, JenningsB, Hodsman AB, Baskerville J, Fraher LJ. Diffrential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone o.i serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; '72: 530-40.
52. Ali NJ, Capeweel S, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax.* 1991; 46: 160-64.
53. Luckert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
54. Reid IR, Ibbertson HK. Calcium supplements in the prevention of sterpid induced osteoporosis. *The Am. Jour of Clin Nut* 1986; 44: 287-90.

55. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993; 43: 967-73.
56. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, Reid DM. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992; 47: 414-17.
57. Stead RJ, Horsman A, Cooke NJ, Belchetz P. Bone mineral density in women taking inhaled corticosteroids (abstract). *Thorax* 1990; 45: 792A.
58. Luengo M, Del Rio L, Guanabes N, Picado C. Long-term effects of oral and inhaled glucocorticosteroids on bone mass in chronic asthma. A two year follow up study. *Eur Resp J* 1991; 4 (Suppl 14): 342.