

BÖLÜM 8

GLUKOKORTİKOİD OSTEOPOROZU VE YÖNETİMİ

Büşra VARMAN¹

GİRİŞ

Glukokortikoidler (GK) günde 10- 20 mg kortizol şeklinde adrenal bezlerin zona fasikülata tabakasından sentezlenirler. Lipofilik yapıları nedeniyle hücre membranından serbestçe geçerek kana salınırlar. Büyük bölümü transkortine ve daha düşük oranda da albümine bağlı olarak taşınır. Diurnal ritm nedeniyle kan konsantrasyonu sabahın ilk saatlerinde en yüksek seviyede olup gün boyunca azalarak gece yarısından sonra en düşük seviyeye iner. Yaklaşık 60-90 dakika kadar yarı ömrü olup karaciğerde konjugasyona uğrar ve çözünür bileşikler halinde böbreklerden atılır (1).

GK'lerin hücrel etkinlikleri farklı iki yoldan gerçekleşir. Birinci yolda; hormon hedef hücre sitoplazmasındaki klasik reseptörlere bağlanarak nükleusa geçer ve devamında protein sentezi ile sonuçlanan gen ekspresyonunu ve sentezlenen proteinlerin posttranskripsiyonel modifikasyonunu modüle ederek genomik etkisini gösterir. İkinci yol ise membran aracılığı ile gerçekleşen ve yüksek dozlarda hızlı etkiden sorumlu olan nongenomik yoldur (2).

Neticede nükleer faktör $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), aktive edilmiş T-hücresi nükleer faktör ve transkripsiyon faktörü aktivatör protein gibi çeşitli inflamatuvar yolaklar suprese edilir. Lipokortin transkripsiyonu artarak fosfolipaz A2 enzimi inhibe edilir. Böylece prostaglandin, interlökin, interferon α ve tümör nekroz faktör α gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin oluşumu azalır. Nötrofillerin endotele kemotaksisi ve yapışması azalır. Ayrıca lizozomal membranlardan proteolitik enzimlerin salınımı azalır. B-hücre fonksiyonlarını fazla etkilemeden makrofaj ve T-lenfositlerde apoptozise yol açar. GK'ler güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeniyle pek çok hastalığın farmakoterapisinde kullanılmaktadır (3,4).

Günümüzde, romatoloji, alerji, göğüs hastalıkları, dermatoloji, hematoloji gibi tıbbın birçok alanında tercih edilmekte olup genel popülasyondaki kullanım oranı yaklaşık % 0,5-2'dir. Bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir (5,6).

¹ Uzm. Dr., SBÜ Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Romatoloji Kliniği, busraverimli@gmail.com

Steroidlerin yan etki profili oldukça geniştir. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz, miyopati, katarakt, iyatrojenik Cushing sendromu, enfeksiyonlara yatkınlık, nöropsikiyatrik bozukluklar bu yan etkilerin başlıcalarıdır (7).

GK kullanımı, kemik kaybı ve kırıklar gibi önemli bir toksisiteye neden olmaktadır. Glukokortikoid osteoporozu (GKO) iyatrojenik osteoporozun en sık nedenidir. Uzun süreli GK tedavisi gören hastaların %10'undan fazlasında klinik kırık meydana gelir ve trabeküler kemik kaybı daha hızlı olduğu için bu kırıklar çoğunlukla vertebral kırıklardır. Ancak femur ve nonvertebral kırık riski de artmıştır. En yüksek kemik kaybı oranı GK tedavisinin ilk altı ayı içinde ortaya çıkar ve maruziyet arttıkça kayıp oranı azalsa da devam eder (8-10).

Kırık riskini GK tedavisi ile ilişkilendiren epidemiyolojik verilerin çoğu, oral GK'lerin kullanımından gelir. İn hale GK'lerle ilişkili risk hakkında daha az veri vardır. Günde 2,5 mg prednizon eşdeğeri kadar düşük dozlar bile kırık için bir risk faktörü olabilir, ancak daha yüksek dozlarda risk daha fazladır. Kronik kullanım ayrıca daha yüksek kırık riski ile ilişkilidir. Günlük 10 mg prednizon ve eşdeğeri tedavi süresi 90 günden fazla olduğunda, kalça ve vertebra bölgelerinde kırık riski sırasıyla 7 ve 17 kat artar (11).

PATOFİZYOLOJİ

Kemik döngüsü kemik rezorpsiyonu ve kemik sentezini içeren ve birçok sitokin, hormon ve sinyal yolunun devrede olduğu fizyolojik bir süreçtir. Osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar, kemiğin mikro yapısını ve homeostazını korumak için birbirleriyle etkileşim içindedir. İstirahat halindeki kemikte rezorbe edici uyarılara yanıt olarak, osteoklastik migrasyon ve kemik rezorpsiyonu aktive olur. Osteoklastlar kemiğin hem organik matriksini hem de mineral bileşenini uzaklaştırarak bir çukur oluşturur. Osteoprogenitör hücrelerden oluşan osteoblastlar çukurda osteoid biriktirir ve bu daha sonra mineralize olur ve tekrar istirahat dönemi başlar.

GLUKOKORTİKOİD OSTEOPOROZUNUN HÜCRESEL VE MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Osteoblastlar ve osteositler, osteoklast proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemek için reseptör aktivatör nükleer faktör - κ B ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) salgılar. Osteoblast üzerindeki RANKL ile osteoklast üzerindeki RANK etkileştiğinde osteoklast aktivasyonu olur. Osteoprotegerin ise RANKL için tuzak reseptör görevi görür ve osteoklast aktivasyonunu engeller. Osteoklast popülasyonu ve aktivitesi RANKL/OPG oranına bağlı olarak değişir. GK'ler OPG

ekspresyonunu azaltarak ve osteoklastların ömrünü uzatarak kemik rezorpsiyonunu artırır. Aynı zamanda hücre iskeletinin organizasyonunu bozarak osteoklastların kemik rezorpsiyonu kapasitesini de bir miktar baskırlar (12).

GK'ler hem osteoblastogenez hem de hücre sağkalımı için gerekli olan Wingless ile ilişkili entegrasyon bölgesi (WNT)/ β -katenin yolunu WNT antagonisti olarak iş gören sklerostin (SOST) ve Dickkopf 1 (DKK1) ekspresyonunu artırarak baskılamaktadır. Ayrıca kaspaz 3'ün aktivasyonu yoluyla osteoblastların ve olgun osteositlerin apoptozunu artırır. Osteosit lakünlerini çevreleyen matris özelliklerini değiştirerek yaşam süresinde kısalmaya neden olur. GK'ler antianabolik etkileri ile growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF)-1 ve insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)'de düşüğe neden olarak osteoblast fonksiyonunu azaltır (13).

GLUKOKORTİKÖİD OSTEOPOROZUNUN EKSTRASKELETAL MEKANİZMALARI

GK'ler, sekonder hiperparatiroidizme yol açan negatif bir kalsiyum dengesine neden olur. Esas olarak bağırsak kalsiyum emilimini bozar, kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezini azaltır ve artmış renal kalsiyum kaybına neden olur. Renal asit kaybı ve fosfatüriyi artırır. GK alan hastalarda, ekzojen kalsiyum ve D vitamini ile baskılanabilen intakt parathormon (iPTH) artar (14).

GK'ler seks steroid hormonlarının üretimini azaltır ve hipogonadizmin kendisi de artan kemik rezorpsiyonunu indükleyebilir (15).

GK'lerle tedavinin yaygın yan etkileri arasında kas zayıflığı ve kas kütlesi kaybı yer alır. GK alan hastaların kas biyopsilerindeki değişiklikler; tip IIa kas liflerinin seçici atrofisi, tip IIb liflerin sayısında görece artış ve tip I liflerin sayısında azalma olarak belirlenmiştir. GK kaynaklı miyopatide yer alan ana mekanizmalar; artan protein katabolizması, glikojen sentezinin inhibisyonu ve yağ asidi β -oksidasyonunda azalmadır. Steroid miyopati ve OP arasında güçlü bir ilişki tanımlanmıştır (16,17).

GLUKOKORTİKÖİD OSTEOPOROZUNDA BİREYSEL DUYARLILIK

Düşük GK dozu alan bazı hastalar, daha yüksek bir GK dozu alan diğerlerine göre çok daha yüksek oranda kemik kaybı gösterebilir. Genetik, bu farklılığın belirlenmesinde rol oynayabilir. Glukokortikoid reseptör (GR) genindeki polimorfizmler, GK'lere karşı çeşitli derecelerde duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir.

11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β -HSD) enzimi, aktif/inaktif kortizonun karşılıklı dönüşümünü katalize eder. Bu enzim sistemi, GK aktivitesinin düzen-

lenmesinde kritik bir rol oynar. Enzimin redüktaz aktivitesi, bireyler arasında belirgin değişkenlik göstermezken, oksidaz aktivitesi bireyler arasında farklılığa sahiptir. Kemik seviyesinde daha yüksek oksidaz aktivitesine sahip kişilerde GKO gelişme riski daha yüksek olabilir (18).

Gelecekte bireyler arasında GK ile ilişkili kemik kaybındaki değişkenliği açıklayan faktörlerin karakterizasyonu GKO geliştirme riski daha yüksek olan denekleri belirleyebilir ve muhtemelen tedaviyi özelleştirebilir.

TIBBİ ÖYKÜ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Uzun süreli (bir aydan fazla) GK'lerle tedavi edilen herhangi bir hastanın GKO'dan muzdarip olduğundan şüphelenilmelidir. Kırık riski değerlendirmesi başlangıçta veya en azından ilk altı ay içinde yapılmalıdır. GK kullanımının dozu, süresi, kullanım şekli sorgulanmalıdır. Düşme hikayesi, kırık öyküsü ve kırık için diğer risk faktörleri (malnutrisyon, düşük vücut ağırlığı, hipogonadizm, menapoz süresi, sekonder hiperparatiroidizm, tiroid hastalığı, alkol ve sigara kullanım öyküsü, osteoporotik diğer ilaç kullanımları) için anamnez alınmalıdır.

Takipte boy kaybı asemptomatik vertebral kırıklarla ilişkili olabileceğinden, GK tedavisinin başlangıcında hastanın boyu ölçülmelidir. Kas gücü proksimal kas gruplarının testine özel dikkat gösterilerek yapılmalıdır. GK'lere kısa bir süre maruz kalmak, her zaman doza bağlı olmayan ve genellikle inflamatuvar miyopatiden ayırt edilmesi zor olan miyopatiyi tetikleyebilir. Bununla birlikte GK miyopati aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve aldolaz dahil olmak üzere normal kas enzimleri ile karakterize edilir (17).

LABORATUVAR TESTLERİ VE KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ

Laboratuvarda kan hücresi sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçleri, kalsiyum, 25-hidroksivitamin D seviyeleri, alkalen fosfataz, tiroid uyarıcı hormon, paratiroid hormonu, kadınlarda östradiol, kadınlarda ve erkeklerde toplam ve serbest testosteron düzeyleri GKO'yu değerlendirmede kullanılır (19). GK alan hastalarda serum osteokalsinde doza bağlı bir azalma bulunur ve osteoblastik aktivitenin inhibisyon derecesinin iyi bir göstergesidir (20). Toplam ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve prokollajen tip I karboksi-propeptit gibi kemik oluşumunun diğer belirteçleri de GK tedavisi altında daha düşüktür. Hepsinde olmasa da bazılarında, GK'lerle tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmalarda, kemik rezorpsiyon belirteçleri (üriner kollajen N-telopeptitler [NTX] gibi) yükselmiştir. Bu tür tutarsızlıklar göz önüne alındığında, kemik oluşumu ve rezorpsiyonunun serum belirteçlerinin ölçümünün klinik faydasının az olduğu düşünülmektedir ve şu anda rutin kullanım için savunulmamaktadır (21,22).

KIRIK RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GK alan bireylerde, GK almayan kişilere göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinde kırılma meydana geldiğine dair bir dizi çalışmadan elde edilen kanıtlar vardır (23,24). Glukokortikoid tedavisinin kırık riski üzerindeki bu bağımsız etkisi, artmış düşme riski ve KMY ölçümleri tarafından yakalanmayan kemik kalitesindeki değişiklikler gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Glukokortikoid tedavisi “Fracture Risk Assessment Tool ” (FRAX) kırık tahmin algoritmasında bir risk faktörü olarak yer alır. Halihazırda oral glukokortikoidlere maruz kalma veya geçmişte 3 ay boyunca 5 mg/gün ve üzeri prednizolon veya eşdeğeri dozda maruz kalma varsa ankete “Evet” girilir. Glukokortikoid tedavisinin süresinin ve kümülatif dozun FRAX algoritmasında yer almadığına dikkat edilmelidir. Ek olarak, FRAX'ta toplam kalça KMY'sinin kullanılması, GKO'da ise kalçaya nispeten vertebral ölçümlerin daha fazla etkilenmesi kırık riskinin eksik tahmin edilmesine neden olabilir. 7.5 mg/günden fazla prednizolon ve eşdeğeri alan kişilerde, FRAX ile oluşturulan kırık riski, majör osteoporotik kırık için %15 ve kalça kırığı riski için %20 artırılmalıdır. Örneğin; FRAX'a girilen GK kullanımı ile 10 yıllık kalça kırığı riski %2,0 ise ve hasta 10 mg prednizon ve eşdeğeri ve ya üzeri dozlarda steroid alıyorsa risk tahmini %2,4'e çıkarılmalıdır (24). FRAX kullanılarak kırık riskinin değerlendirilmesi American College of Rheumatology (ACR) tarafından üretilen güncellenmiş öneriler dahil olmak üzere glukokortikoid kaynaklı osteoporozun yönetimi için çeşitli kılavuzlarda tavsiye edilmektedir (25-27). Ancak FRAX sadece 40 yaş ve üzerindeki kişilerde kullanılabilir; Çocuklarda ve genç erişkinlerde kırık riski değerlendirmesi, özellikle önceki kırık olmak üzere diğer risk faktörleri dikkate alınarak ve KMY ölçümü kullanılarak yapılmalıdır.

GLUKOKORTİKÖİD KAYNAKLI OSTEOPOROZUN YÖNETİMİ

Genel Önlemler

Yaşam tarzı önlemleri GK'lerin zararlı iskelet etkilerini azaltabilir, ancak bu yaklaşım için kanıt temeli zayıftır. Düşme riski değerlendirilmeli ve uygun önleyici tedbirler alınmalıdır. Bireysel hastaya göre uyarlanmış egzersiz programı ve yeterli diyet kalsiyum alımı ile iyi beslenme, sigara ve alkol kötüye kullanımından kaçınılması önerilir. Yeterli D vitamini düzeyinin (>30 ng/ml) sürdürülmesi de tavsiye edilmektedir. Metotreksat veya azatiyopurin gibi steroid koruyucu ilaçlar veya uygun olduğunda alternatif uygulama yolları (örneğin intraartiküler veya topikal) kullanılarak GK dozunu minimumda tutmaya dikkat edilmelidir. Günlük 1.200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini negatif kalsiyum dengesine etkili şekilde karşı koyar (26).

Randomize bir klinik çalışma iki yıl düşük dozlarda GK ile tedavi edilen romatoid artrit tanılı hastalarda kemik kaybını önlemede kombine kalsiyum ve D vitamini takviyesinin etkinliğini gösterdi (28). Bununla birlikte bu cesaret verici bulgular üç yıllık bir takip çalışmasında aynı kombinasyonun herhangi bir fayda göstermediğini belirtmiştir (29).

Farmakolojik Tedavi

GKO'nun önlenmesi ve tedavisi için çeşitli antirezorptif ajanlar mevcuttur. Bisfosfonatlar, osteoklastların rezorptif aktivitesini azaltır, osteoklast apoptozunu artırır, osteoblast ve osteosit apoptozunu azaltır. GKO'yu önleme ve tedavi etmedeki etkinlikleri, büyük randomize kontrollü klinik çalışmalarda açıkça gösterilmiştir (30,31). Bisfosfonatlarla (tek başına ya da kalsiyum ve D vitamini ile birlikte) GKO'nun önlenmesi ve tedavisini içeren 27 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre, bisfosfonat grubunda lomber vertebra KMY (absolü fark %3,5) ve femur boynu KMY (absolü fark %2,1)'de belirgin iyileşme bildirilmiştir. Bisfosfonatlarla yeni vertebral kırık riskinde azalma saptanmıştır (rölatif risk= 0,57). Bu çalışmanın sonuçlarına göre nonvertebral kırıklarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır (32). Oral bisfosfonatlar, anti-rezorptif tedavi için ilk tercihtir, ardından intravenöz bisfosfonatlar gelir. GK tedavisi alan kadın ve erkekleri tedavi etmek için oral alendronat (70 mg/hafta), oral risedronat (35 mg/hafta veya ayda ardışık iki gün 75 mg) , oral ibandronat (ayda bir kez 150 mg) ve zolendronik asit intravenöz (yilda bir kez 5 mg) bisfosfonatlar çatısı altında kullanılmaktadır.

Osteoporozda antirezorptif ilaçların uzun süreli uygulanmasının yan etkisi olarak çene osteonekrozuna ve atipik femur kırıklarına dikkat edilmelidir; hastaya dental girişim planlanıyorsa bisfosfonat tedavisi dental girişim sonrası planlanmalıdır (33,34).

RANKL inhibitörü denosumab ile tedavi edilen romatoid artrit veya bağ dokusu hastalarında lomber omurga ve femur boynu KMY artar (35). Denosumab subkutan (altı ayda bir 60 mg) bundan böyle GKO tedavisi olarak da önerilmektedir. Bisfosfonatlara kıyasla lomber omurga KMY'si, toplam kalça/femur boynu KMY'si ve vertebral kırık insidansı üzerindeki terapötik etkide üstün olduğu düşünülmektedir (36). Denosumabın dezavantajı, kesilmesinin ardından hızlı kemik kaybının gelmesidir. Tedaviye bisfosfonatlar ile devam edilmesini gerektirir.

Anabolik ilaçlar kemik oluşumunu artırır, bu nedenle GK'lerin osteoblastlar üzerindeki baskılayıcı etkisini antagonize eder. Bununla birlikte, bu bileşiklerin

GKO'yu önlemek veya tedavi etmek için kullanımına ilişkin bilgilerin bir kısmı küçük çalışmalardan gelmektedir. Kronik GK tedavisinden sonra osteoporoz gelişen, uzun süreli östrojen replasmanı uygulanan postmenopozal kadınlara rekombinant PTH uygulaması (400 IU PTH 1-34; teriparatid) ile hem KMY hem de kantitatif bilgisayarlı tomografi aracılığıyla değerlendirilen ve teriparatidin kesilmesi sonrasında sürdürülen lomber omurga kemik kütlelerinde artışla sonuçlandı (37). 18 aylık bir randomize çift kör çalışma, GKO'lu hastalarda teriparatid ile alendronatı karşılaştırdı; lomber KMY'deki artış, 18 ayda alendronata kıyasla teriparatid ile daha yüksekti (+%4,6 ila +%8,1'e karşı +%2,3 ila +3,6). Düşük GK dozları alanlarda daha iyi sonuçlar kaydedildi ve alendronata kıyasla teriparatid ile daha az vertebra kırığı meydana geldi (%0,6'ya karşılık %6,1) (38). Teriparatid tedavisi kesildikten sonra verilen bisfosfonatlar, teriparatid tarafından oluşturulan kemiğin korunmasına yardımcı olur (39).

Diğer ilaçlar; raloksifen (selektif östrojen reseptör modülatörü) ile ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Raloksifen, postmenopozal kadınlarda gelişen GKO tedavisinde hormon replasman tedavilerine göre daha güvenli bir alternatif olabilir (26). Katepsin K inhibitörleri (örneğin; odanacatib) ve sklerostine karşı monoklonal antikolar (örneğin; romosozumab), RANKL inhibitörleri (rekombinant osteoprotegerin, osteoklast enzim inhibitörleri, integrin antagonistleri ve LRP5 agonistlerine karşı antikolar) GKO'nun tedavisinde yeni seçenekler olarak gelecekte araştırılabilecektir (40).

GLUKOKORTİKÖİD KAYNAKLI OSTEOPOROZUN YÖNETİMİ İÇİN KILAVUZLAR

Pek çok dernek tarafından yayımlanan, birbirinden farklı tedavi kılavuzları mevcuttur. Bu kılavuzların ortak yanı, steroid kullanımında erken dönemde kırık riskinin arttığına ve risk altında olan hastaların tanımlanmasına ve tedavinin erken başlanmasına dikkat çekmesidir. ACR 2017 farmakolojik tedavi ve takip önerileri aşağıda özetlenmiştir. (26)

ACR 2017 GKO TEDAVİ ÖNERİLERİ

Hastaya GK başlandıktan sonra en erken dönemde, en geç 6 ay içinde kırık riski değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Tablo 1. GKO'da risk sınıflaması (26)

| | ≥40 yaş erişkinler | < 40 yaş erişkinler |
|--------------------|---|--|
| Yüksek kırık riski | Geçirilmiş osteoporotik kırık Kalça veya lomber KMY T skoru ≤-2,5 FRAX ile 10 yıllık majör osteo- oporotik kırık riski ≥%20 veya FRAX ile 10 yıllık kalça kırık riski ≥%3 | Geçirilmiş osteoporotik kırık |
| Orta kırık riski | FRAX ile 10 yıllık majör osteo- oporotik kırık riski %10-19 veya kalça kırık riski %1-3 | Kalça veya lomber Z skoru <-3 veya hızlı kemik kaybı (1 yılıda) kalça veya lomberde ≥%10) ve ≥6 ay, ≥7,5 mg/gün GK tedavisine devam etme |
| Düşük kırık riski | FRAX ile 10 yıllık majör osteo- oporotik kırık riski < %10 , Kalça kırık riski ≤%1 | GK tedavisi dışında yukarıda- ki risk faktörlerinin olmaması |

≥40 Yaş Erişkinler: Orta-yüksek kırık riski altındaki kişiler oral bifosfonatla tedavi edilmelidir (yüksek risk için güçlü öneri; orta risk için şartlı öneri). Oral bifosfonatların uygun olmadığı hastalar kalsiyum ve D vitaminine ek olarak intravenöz bisfosfonatlar ile tedavi edilmelidir. Bifosfonat tedavisinin uygun olmadığı durumlarda, teriparatid, veya denosumab kullanılmalıdır. Bu ilaçların hiçbirinin uygun olmadığı postmenopozal kadınlar için kalsiyum ve D vitaminine ilave olarak raloksifen kullanılmalıdır. Tercih edilen tedavilerin sırası, etkinliğin (kırık azaltma), toksisite ve maliyetin karşılaştırmasına dayanılarak tespit edilmiş olup şartlı önerilerdir.

Düşük kırık riskinde günlük kalsiyum (1,000–1,200 mg/gün), vitamin D (600–800 IU/gün) alımının sağlanması ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir.

< 40 Yaş Erişkinler: Orta ve yüksek kırık riski olan hastalarda oral bifosfonat kullanılmalıdır. Oral bisfosfonat ile tedavi uygun değilse, erkeklerde ve premenopozal kadınlarda kullanılmayan raloksifen hariç, ≥40 yaş erişkinler için önerilen aynı alternatif ilaçlar önerilir. (şartlı öneri).

Özel Populasyonlarda Tedavi: Orta-yüksek kırık riski olan ve doğurma potansiyeline sahip kadınlar, ancak osteoporoz tedavisi süresince gebe kalmayı planlamıyor ve etkili doğum kontrolünü kullanıyorsa kalsiyum ve D vitaminine ek olarak oral bifosfonat kullanılmalıdır (şartlı öneri). Oral bifosfonat tedavisi uygun değilse teriparatid kullanılmalıdır. Yüksek doz intravenöz bifosfonatlar ve denosumab ile yapılan hayvan çalışmalarında güvenlik verilerinin eksikliği ve fetal

zararlar nedeni ile bu terapiler, yalnızca kırık riski yüksek olan ve oral bifosfonat ve teriparatid ile tedavisi uygun olmayan kadınlarda hasta ile ortak karar vererek kullanılmalıdır (şartlı öneri). Hamilelik süresince mevcut osteoporoz tedavilerinin güvenliği hakkında veri yoktur. Bu nedenle bu kılavuzlar, hamile olan kadınlarda kalsiyum ve D vitamini alımı ve yaşam tarzı değişikliği önermektedir. Çok yüksek dozda GK tedavisi gören ≥ 30 yaşındaki erişkinler (başlangıç dozu > 30 mg/gün prednizon ve kümülatif yıllık doz > 5 g) için oral bifosfonat tedavisi başlanmalıdır. Oral bifosfonat ile tedavi uygun değilse, ikinci aşama tedavi için alternatif tedaviler izlenmelidir (Bu kılavuzda ana hatlarıyla belirtildiği gibi doğurganlık potansiyeli olan kadınlar için düzenlemeler yapılmalıdır). Organ nakli olmuş ve GK ile tedaviye devam eden erişkinler için glomerüler filtrasyon hızı ≥ 30 mL/dk ve metabolik kemik hastalığına dair herhangi bir kanıt yoksa, kılavuzdaki nakil yapılmayan kadın ve erkekler için belirtilen yaşa bağlı tedavi önerileri izlenmelidir. İmmünespresif ajanlarla tedavi edilen hasta popülasyonunda güvenlik verileri eksikliği nedeni ile denosumab kullanımı önerilmemektedir (şartlı öneri).

Oral bifosfonat tedavisine başlandıktan 18 ay sonra kırık gelişmişse veya bir yıllık tedaviden sonra KMY'de ($\geq 10\%$) belirgin bir düşüş varsa tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir; ≥ 40 yaş erişkinde başka ilaç sınıfı (teriparatid, denosumab) veya eğer tedavi başarısızlığı zayıf emilim ya da ilaç uyumundan kaynaklanıyorsa intravenöz bifosfonat ile tedavi önerilmektedir (şartlı öneri).

Beş yıllık oral bifosfonat tedavisi sonrası orta-yüksek kırık riski devam ederse; ≥ 40 yaş erişkin hastada aktif osteoporoz tedavisinin devamı önerilmektedir (oral bifosfonat ile, emilim bozukluğu düşünülüyorsa iv bifosfonat ile veya diğer tedaviler ile) (şartlı öneri).

Kalsiyum ve D vitaminine ilaveten osteoporoz ilaçları ile tedavi edilen ve GK tedavisi kesilen, 40 yaş üzeri erişkinler için GK kesilme zamanındaki kırık riski düşük olarak değerlendirilirse osteoporoz ilaçlarının kesilmesi önerilmektedir (şartlı öneri). Orta ve yüksek riskli hastalarda ise GK kesildikten sonra da tedavinin devamı önerilmektedir. Yüksek riskli hastalardaki öneri güçlü diğeri koşullu öneridir.

SONUÇ

Sonuç olarak GK'ler, çeşitli klinik durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Glukokortikoid kullanan hastalarda osteoporozun taranması ve tedavisindeki eksiklikler iyi bilinmektedir. Önleyici tedavinin zamanında başlatılması kemik kaybının azalmasına yardımcı olacaktır. Tedavi önerilerinin daha güçlü kanıtlara dayanması için bu popülasyonda daha fazla kaliteli çalışmalara ihtiyaç

vardır. Etyopatogenezdeki hücrel yolları hedefleyen yeni tedavilerin geliştirilmesi yönünde umut vaat eden çalışmalar yapılmaktadır. Kronik steroid tedavisine eşlik eden osteoporoz hakkında birinci basamak hekimleri başta olmak üzere tüm hekimlerde ve hastalar arasında farkındalık geliştirmek çok önemlidir. GK kullanan klinisyenler risklerin bilincinde olmalı ve hastalarını erken değerlendirerek gerekli koruyucu önlemleri almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*. 2018 Jun;63(6):655-670. doi: 10.4187/respcare.06314. PMID: 29794202.
2. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004;1(3):255-63. doi: 10.1513/pats.200402-015MS. PMID: 16113443.
3. Oppong E, Cato AC. Effects of Glucocorticoids in the Immune System. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:217-33. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_9. PMID: 26215996.
4. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G. et al. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Dec 17;19(12):4090. doi: 10.3390/ijms19124090. PMID: 30563002; PMCID: PMC6321245.
5. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M. et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *British Medical Journal*. 1996 Aug 10;313(7053):344-6. doi: 10.1136/bmj.313.7053.344. PMID: 8760745; PMCID: PMC2351752.
6. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Research (Hoboken)*. 2013 Feb;65(2):294-8. doi: 10.1002/acr.21796. PMID: 22807233.
7. Liu, D., Ahmet, A., Ward, L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 30 (2013). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
8. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006 Aug;39(2):253-9. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.005. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16574519
9. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 2005 Jun;34(2):341-56, viii-ix. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.014. PMID: 15850846.
10. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993. PMID: 10841167.
11. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos International*. 2004 Apr;15(4):323-8. doi: 10.1007/s00198-003-1548-3. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14762652.
12. Komori T. Glucocorticoid Signaling and Bone Biology. *Hormone and Metabolic Research*. 2016 Nov;48(11):755-763. doi: 10.1055/s-0042-110571. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27871116.
13. Wong SC, Dobie R, Altowati MA. et al. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocr Reviews*. 2016 Feb;37(1):62-110. doi: 10.1210/er.2015-1026. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26720129.

14. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E. et al. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*. 1983 Feb;32(2):151-6. doi: 10.1016/0026-0495(83)90221-4. PMID: 6298567.
15. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos International*. 2007 Oct;18(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17566815.
16. Rebuffé-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J. et al. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988 Dec;67(6):1122-8. doi: 10.1210/jcem-67-6-1122. PMID: 3142910.
17. Askari A, Vignos PJ Jr, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *The American Journal of Medicine*. 1976 Oct;61(4):485-92. doi: 10.1016/0002-9343(76)90327-2. PMID: 973643.
18. Cooper MS, Walker EA, Bland R. et al. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone*. 2000 Sep;27(3):375-81. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00344-6. PMID: 10962348.
19. Eastell R, Reid DM, Compston J. et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Journal of Internal Medicine*. 1998 Oct;244(4):271-92. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00408.x. PMID: 9797491.
20. Ekenstam E, Stålenheim G, Hällgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism*. 1988 Feb;37(2):141-4. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90008-7. PMID: 3257542.
21. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Archives of Internal Medicine*. 2003 Nov 24;163(21):2619-24. doi: 10.1001/archinte.163.21.2619. PMID: 14638562.
22. Reeve J, Loftus J, Hesp R. et al. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *The Journal of Rheumatology*. 1993 Jul;20(7):1189-95.
23. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheumatology*. 2003 Nov;48(11):3224-9. doi: 10.1002/art.11283. PMID: 14613287.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos International*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21229233.
25. Compston J, Cooper A, Cooper C. et al ; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28425085; PMCID: PMC5397452.
26. Buckley L, Guyatt G, Fink HA. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatology*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatology*. 2017 Nov;69(11):2246. PMID: 28585373.
27. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al ; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos International*. 2012 Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434203
28. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS. et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996 Dec 15;125(12):961-8. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004. PMID: 8967706.
29. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *The Journal of Rheumatology*. 1996 Jun;23(6):995-1000. PMID: 8782129.

30. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheumatology*. 2001 Jan;44(1):202-11. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W. PMID: 11212161.
31. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Aug 17;355(7):675-84. doi: 10.1056/NEJMoa053569. PMID: 16914703.
32. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B. et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2. PMID: 27706804; PMCID: PMC6461188.
33. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA. et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *Journal of Dental Research*. 2011 Apr;90(4):439-44. doi: 10.1177/0022034510397196. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317246; PMCID: PMC3144129.
34. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P. et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthopaedica*. 2015;86(1):100-107. doi:10.3109/17453674.2015.1004149.
35. Akashi K, Nishimura K, Kageyama G, et al. FRI0553 The efficacy of 2-years denosumab treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76 Suppl 2:699.
36. Yamaguchi Y, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2020 Mar 13;4(1):rkaa008. doi: 10.1093/rap/rkaa008. PMID: 32373775; PMCID: PMC7197806.
37. Lane NE, Sanchez S, Modin GW. et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000 May;15(5):944-51. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.5.944. PMID: 10804025.
38. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C. et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of Rheumatology*. 2010 Jan;37(1):141-8. doi: 10.3899/jrheum.090411. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19918047.
39. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP. et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Jun;85(6):2129-34. doi: 10.1210/jcem.85.6.6614. PMID: 10852440.
40. Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Monegal A. et al. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signaling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone*. 2013 Nov;57(1):272-6. doi: 10.1016/j.bone.2013.08.016. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23981659.