

T.C.  
Marmara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Pediatrik Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı

ASTIMLI ÇOCUKLARDA İNHALE STEROİD TEDAVİSİNİN  
KEMİK DANSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uz. Dr. M. Atilla Nursoy

İstanbul- 1997

Marmara Üniversitesi  
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı



T04345

## TEŐEKKÜR

*Yaşamındaki ilkeleri ve prensipleri ile bizlere pekçok güzellikleri sunan, kaliteli insan ve iyi hekim olmada kendime örnek aldığım, “hocam” kelimesinin iini bütünüyle dolduran değerli Prof.Dr. Müjdat Baőaran’a, “Müjdat hoca” olma yolunda ilerleyen Doç. Dr. Iőıl Barlan’a eğitimindeki katkıları nedeniyle teőekkürlerimi sunuyorum.*

*Mustafa Atilla Nursoy*

## İÇİNDEKİLER

Konu	Sayfa
Genel Bilgiler	
Astım Tedavisinde Kortikosteroidler	4
Steroidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	8
Astımlı Çocuklarda İnhal Steroidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	13
Steroidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkilerini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler	16
Osteoporozu Belirlemede Kullanılan Yöntemler	18
Giriş ve Amaç	21
Gereç ve Yöntem	23
Bulgular	27
Tartışma	40
Özet	44
Kaynaklar	46

## GENEL BİLGİLER

### ASTIM TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİDLER

Onbeş yılı aşkın süredir astımın inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu inflamasyonun oluşumundan pek çok faktör sorumlu tutulmuştur. Hava yolu epitel hücreleri, endotel hücreleri, bazofil ve mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler inflamasyonun oluşumunda önemli rolleri olan hücrelerdir. Bu hücrelerin gerek birbiriyle etkileşimleri gerek ise salgıladıkları kimyasal mediyatörler ve sitokinler ile etkileşimleri, astımlıların hava yollarındaki inflamasyonun gelişiminde önemli yer tutar.

Önceleri astım tekrarlayıcı reversibl hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanırdı. Astımın patogenezinde inflamasyonun önemi anlaşıldıktan sonra bunun doğru olmadığı, astımın inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Bu durum tedavi protokollerini ve öncelikle tedavide kullanılacak ilaç seçimini etkilemiştir. Tedavide çözülmesi gereken sorunun inflamasyon olduğu kavranınca antiinflamatuvar droglar tedavi için düşünülmüştür. Antiinflamatuvar tedavi için steroidler önerilmiştir. Uzun süreli oral-sistemik kortikosteroid kullanımının önemli yan etkilerinden sakınmak üzere inhalasyon formunda steroidler kullanıma sokulmuştur.

Bugün astım tedavi protokollerinde orta şiddetde ve ağır şiddetde astımı olan vakaların tedavisinde inhale kortikosteroidlerin başlanması önerilmektedir. Bu amaçla sıkça kullanılan inhale steroidler; budesonid, beklometazon dipropionat, triamsinolon, flunisolide, flutikazondur. Kullanılacak inhale steroidin seçiminde önemli husus topikal etki/sistemik etki oranının yüksek olmasıdır. Topikal etki/sistemik etki oranının yüksek olması, uzun süreli steroid kullanımında sistemik yan etki görülme riskini azaltır, droga üstünlük sağlayan bir özelliktir. Sık kullanılan inhale steroidlerin relatif sistemik ve topikal eşdeğer etkileri(1)

Tablo: I de gösterilmiştir.

Bir çok kontrollü çalışma inhale steroidlerin astım semptomlarını kontrol etmede ve atak sıklığını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Sık  $\beta$ 2-agonist gereksinimi duyan

(haftada 2-3 kezden fazla) astımlı hastalarda tedavide ilk seçilecek ilaç olarak inhale steroidler önerilmektedir (2)

<b>İnhale Steroid</b>	<b>Yarı Ömür (Saat)</b>	<b>Relatif Sistemik Etki</b>	<b>Relatif SistemikEtki</b>
<b>Halojenli</b>			
Beklometazon	15	3.5	0.6
Triamsinolon	3-4	5.3	0.4
Flunizolid	1-2	12.8	0.3
<b>Halojensiz</b>			
Budesonid	1.5	1	1

**Tablo: I** Sık kullanılan inhale steroidlerin relatif sistemik ve topikal eşdeğer etkilerinin karşılaştırılması

200-800 µg/gün dozunda kullanılan inhale steroidle astımlı hastaların semptomları gerilemiş, β2-agonist gereksinimi azalmış, zirve akım hızında ( Peak Flow Rate ) artış sağlanmıştır (3). Ağır şiddetde astımda inhale steroid kullanımı daha iyi kontrol sağlamış, oral steroid kullanım gereksinimini azaltmıştır (4). Noktürn timer astımın kontrolünde de β2-agonistlerden daha etkilidir (5)

İnhale kortikosteroidlerin astımda hava yolu aşırı duyarlılığını azaltması 2-3 haftalık ilaç kullanımının sonunda elde edilir. İlaç kesildikten sonra hava yolu aşırı duyarlılığı 1 hafta gibi kısa sürede önceki haline dönebilir (6). Hafif astımlılara 1-2 yıl süre ile inhale steroidin verildiği çalışmalarda ilaç kesildikten sonra hava yolu aşırı duyarlılığında artış, solunum fonksiyon testlerinde bozulma görülmemiştir (7). Astım semptomlarının başlamasından sonraki iki yıl içinde inhale steroid başlanan hastalarda geç başlananlara göre solunum fonksiyonları daha iyi bulunmuştur (8). İnhale steroidin dozu hastalığın şiddetine göre belirlenir. Hafif astımlı hastalarda 100 µg/gün dozunda budesonid semptomlarda gerileme, solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme, hava yolu aşırı duyarlılığında belirgin azalma sağlar. Dozun 200-400 µg/gün artırılması semptomları azaltmada daha farklı değildir. Ancak hava yolu aşırı duyarlılığında doza bağımlı azalma

sözkonusudur. 400 µg/gün dozunda uygulandığında çocukların çoğunda egzersize bağlı astıma karşı koruma sağlar (9).

Pederson ve arkadaşları çocuklarda erken başlanan inhale steroid tedavisinin uzun süre kullanıldığında hava yolunda bazı kalıcı yapısal değişiklikleri önlediğini öne sürmüşlerdir (8). İnhal steroidlerin astımlı hastalarda ölüm ve ölümcül atak riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (10).

İnhale steroidler hava yolundaki inflamatuvar hücrelerin sayısını ve aktivasyonunu azaltır. BAL sıvısında inhale budesonid tedavisinden sonra eozinofil sayısında ve eozinofil degranülasyonunu gösteren ECP konsantrasyonunda azalma gösterilmiştir (11). Bu etkiler T-lenfosit ve diğer inflamatuvar hücrelerde sitokin sentezinin inhibisyonuna bağlı olabilir. Bütünlüğü bozulmuş hava yolu epiteli ve silyalı/goblet hücre oranı steroid tedavisi ile normale döner (12).

İnhale steroidler ile uzun süreli tedavi, astımlı çocuk ve erişkinlerde havayollarında inhale histamin ve metakoline karşı hiperreaktiviteyi azaltır. Bu azalma genellikle birkaç hafta içinde olur. Steroidler hava yolu aşırı duyarlılığındaki azalmayı altta yatan inflamasyonu azaltarak sağlar, fakat bazal membran kalınlaşması ve yapısal değişiklikler steroide cevap vermez (13).

Steroidler alveolar makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe ederler (14). Eozinofil yapımı ve aktivitesi için gerekli olan IL-5 ve GM-CSF in eozinofil üzerindeki etkisini azaltır. Bunu apoptosise neden olan endonükleazları aktifleyerek yapar (15). Kemik iliğinde eozinofil yapımında etkileyerek dolaşımdaki eozinofil sayısını azaltır (16). İnhal steroid kullanımından sonra hava yollarında düşük dansiteli eozinofillerin sayısı belirgin olarak azalmaktadır (17).

Steroidler T-lenfositlerin aktivasyonunu inhibe eder. Astmatik inflamasyonda rol alan bu hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünü ve orada kalmasını sağlayan sitokinlerin salgılanmasını yüzey adezyon moleküllerinin ifadesini etkiler (18).

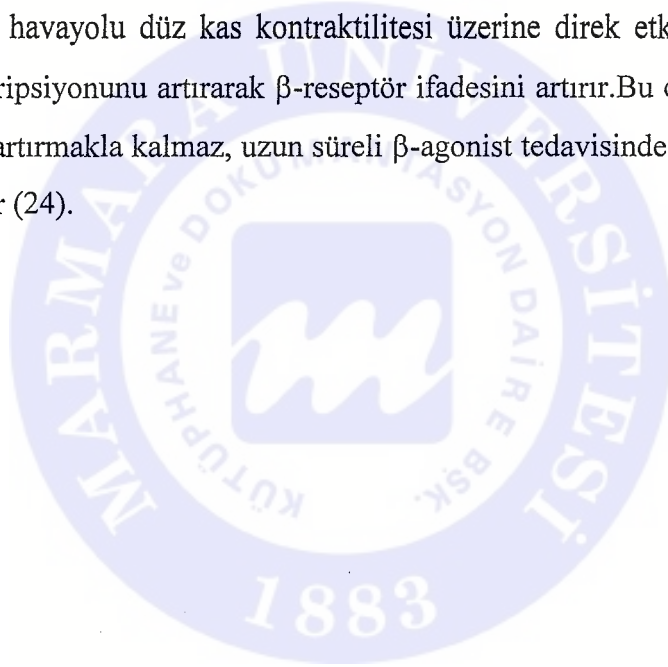
Uzun süreli steroid tedavisi mukozal mast hücrelerinin sayısında belirgin düşüşe neden olmaktadır. Bu düşüş IL-3 düzeyindeki azalma ile açıklanmıştır (19).

Steroidler hava yolundaki inflamatuvar mediyatörlerin yol açtığı mikrovasküler göllenmeyi

inhibe ederler. Bu postkapiller venül epitel hücresi üzerindeki direkt etkisine bağlı olabilir. Permeabilite azaltıcı etkinin mekanizması iyi bilinmemekle beraber vazokortin denen 100 kDluk protein sentezine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Astımlı hastaların BAL sıvısında artmış olan plazma proteinlerini inhale steroidlerin azalttığı gösterilmiştir (20). İnhal steroidler astımlı hastaların hava yolu epitelinde artmış GM-CSF ifadesini azaltır (21). Steroidler insan havayolu epitel hücre kültüründe TNF- $\alpha$  nın uyardığı IL-8 gen transkripsiyonunu inhibe eder (22).

Submukozal gland hücrelerine direkt etki ederek havayollarında mukus salgısını inhibe eder. Bu inhibisyonun Lipokortin-1 sentezine bağlı olabileceği düşünülür. Steroidler aynı zamanda mukus salgısını artıran inflamatuvar medyatörlerin yapımını azaltarak dolaylı yoldan mukus salgısını azaltır (23).

Steroidlerin havayolu düz kas kontraktilesi üzerine direkt etkisi yoktur, fakat  $\beta$ -reseptör gen transkripsiyonunu artırarak  $\beta$ -reseptör ifadesini artırır. Bu durum  $\beta$  adrenerjik droga karşı cevabı artırmakla kalmaz, uzun süreli  $\beta$ -agonist tedavisinde görülen  $\beta$ -reseptör azalmasını da önler (24).



## STEROİDLERİN KEMİK METABOLİZMASINA ETKİSİ

Glukokortikoidlerin osteopeni ve osteoporoz geliştiren etkisi 60 yıldan beri bilinmektedir. Steroid tedavisi alan hastalarda osteopeni/osteoporoz insidansı net olarak bilinmiyor. Ancak eldeki bulgular bu insidansın %30-50 civarında olduğunu belirtiyor (25). Bu bilgi Cushing hastalarındaki osteoporoz görülme sıklığı ile benzerlik gösterir.

Hemen bütün çalışmalar trabeküler kemiğin kortikal kemiğe göre daha çabuk ve daha derin etkilendiğini göstermiştir. Sağlıklı bir erişkinde total kemik dokusunun yaklaşık %10 u her yıl yenilenir. Bu oran kortikal kemik alanlarında %5 iken trabeküler kemik alanlarında %20 kadardır. Trabeküler kemik bölgelerinde (vertebra, pelvis, kosta, femur boynu, distal radius) kemik turnover, kortikal kemikten hızlı olduğundan steroide bağlı yan etkilere bu kemik alanları daha duyarlıdır (26). İlaça bağlı yan etkinin erkenden saptanması için de özellikle bu kemik bölgelerinin incelenmesi önemlidir. Steroide bağlı etkiyi değerlendirmede önceleri distal radius kullanılırken (ölçümün kolay yapılabilmesi), vertebraların steroide bağlı osteopeni/osteoporoz etkisine daha duyarlı olduğunun saptanması üzerine, trabeküler kemik alanı değerlendirmeler için vertebralar kullanılmaya başlanmıştır.

Steroide bağlı osteopeni/osteoporoz etkisini longitudinal inceleyen çalışmalarda bu etkinin tedavinin erken döneminde ve hızla olduğunu, sonra giderek azalan tarzında bir seyir gösterdiğini belirlediler (27).

7,5 mg/gün ve daha fazla dozlarda uygulanan prednizolonun çoğu hastalarda osteopeni/osteoporozu neden olabildiği biliniyor. Çocukların ve postmenapozal kadınların bu yan etkiye daha duyarlı oldukları, daha düşük dozlarda bu etkinin oluşabileceği beklenmelidir. Çocuklarda 5 mg/gün prednizolon serum osteokalsin ve üriner hidroksiprolin atılımında önemli değişikliklere neden olur (28).

10 gr'dan kümülatif steroid dozu, 50 yaşdan büyük olma, önceden kemik kitlesinin düşük olması, steroid-induced osteoporoz için risk faktörüdür (29).

Glukokortikoidlerin osteopeni/osteoporoz oluşturan etkisi iki şekilde gerçekleşir;

- Steroidlerin kemik doku üzerine direk etkisi,
- Kalsiyum-fosfor homeostazını etkileyerek kemik doku üzerine indirek etkisi.

Kemik dokuyu oluşturan hücreler (osteosit, osteoblast, osteoklast) glukokortikoid reseptörü taşırlar. Glukokortikoidler fizyolojik dozlarda osteoblastların farklılaşması ve çoğalmasını uyarır. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda osteoblastların farklılaşması ve çoğalması üzerine direkt inhibitör etkileri vardır. Ayrıca indirek olarak steroidler osteoblastların, parathormon, büyüme hormonu, prostaglandin, 1-25 (OH)<sub>2</sub>D'ye cevaplarını modüle ederek de etkili olurlar. Glukokortikoidlerin osteoklastlara etkisi de bifaziktir. Fizyolojik konsantrasyonlarda osteoklastların farklılaşması ve çoğalması için gerekli iken yüksek konsantrasyonlarda yeni osteoklast oluşumunu inhibe eder (30).

Steroidler net intestinal kalsiyum Emilimini azaltır. Fakat bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Azalmış aktif transselüler transport, azalmış kalsiyum bağlayıcı protein, intestinal mukozaya 1-25 (OH)<sub>2</sub>D'nin bağlanmasında azalma, intestinal mukoza yüzeyinde 1-25 (OH)<sub>2</sub>D'nin degradasyonunda artma, intestinal kalsiyum Emilimini azaltmada katkısı olabilecek fizyopatolojik mekanizmalardır (31).

Glukokortikoid kullananlarda hiperkalsiüri gelişir. Kemikten artmış kalsiyum mobilizasyonu ve azalmış renal tübül reabsorpsiyonunun sonucu olarak gelişen hiperkalsiüri negatif kalsiyum dengesine sebep olur. İntestinal kalsiyum Emiliminin azalması, renal kalsiyum kaybının artması ile oluşan negatif kalsiyum dengesi sekonder hiperparatiroidizme yol açar (32).

Glukokortikoidler fosfatın renal atılımını artırırken tubuler reabsorpsiyonunu da azaltırlar. Bu etki büyük ölçüde sekonder hiperparatiroidizme bağlanır ancak glukokortikoidlerin böbrek üzerine direkt etkisi de fosfatüriye katkıda bulunur (33).

Glukokortikoidler parathormona osteoblastların duyarlılığını artırır. Parathormonun uyardığı cAMP cevabını artırır. Parathormonun oluşturduğu, alkalin fosfataz aktivitesinin inhibisyonu, kollajen sentezinin inhibisyonu, sitrat dekarboksilasyonunun inhibisyonu etkileri glukokortikoidler tarafından potansiyelize edilir. Böylece kemik rezorpsiyonunu kolaylaştırıcı etki gösterir (34)

Glukokortikoidler gonadal hormonlar üzerine etkileri ile de indirek olarak kemik metabolizmasını etkilerler. Glukokortikoidler LHRH uyarısına LH cevabını azaltırlar. FSH uyarısına bağlı gonadal, östrojen ve testosteron yapımını azaltırlar. Ayrıca ACTH supresyonuna bağlı olarak dolaşımdaki sürrenal kaynaklı androstenedion ve östron

düzeyleri düşer. Yapılmış çalışmalarda östrojen eksikliği ve glukokortikoid kullanımının kemik kaybını artırmada sinerjik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu durum özellikle postmenapozal kadınlarda önemlidir (35). Sistemik ve inhale steroid tedavisi sırasında testesteron düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Testesteron kemik sentezinde önemli bir anabolik steroiddir. Testesteron düzeylerinin azalması da kemik kaybını oluşturmada etkilidir (36).

Glukokortikoidlerin vitamin D metabolizmasını değiştirerek de kalsiyum-fosfor homeostazını ve kemik formasyonunu etkilemeleri olası mekanizmalardandır. Glukokortikoidlerin 25 (OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeylerinin steroid kullananlarda düşük olduğu belirlenmiştir ancak bu konuda çelişkili bilgiler vardır, normal hatta yükselmiş düzey bildiren çalışmalar da vardır (37).

Sekonder hiperparatiroidizm glukokortikoidler tarafından oluşturulan osteopeni/osteoporozun tek sorumlusu olamaz. Çünkü primer hiperparatiroidide kemik sentezi ve rezorpsiyonu arasında bu denge kurulur. Gene primer hiperparatroidi de trabeküler kemik kaybı baskın değildir. Glukokortikoidlerin oluşturduğu osteoporozda trabeküler kemik kaybı baskındır, kemik sentezinin inhibisyonu burada daha önemli gibidir (38).

Kemik dokuda sentezlenen PGE<sub>2</sub> kemikte kollajen ve non-kollajen protein sentezini uyarır. Glukokortikoidler kemik dokuda PGE<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek düzeyini düşürürler. PGE<sub>2</sub> sentez inhibisyonu ile osteoid doku sentezini azaltırlar (39).

Osteoblast kültürlerine eklenen kortizolün etkisi ile ilk 24 saat içinde kollajen sentezinin arttığı ancak 48-96 saatten sonra belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir. Kemik dokuda glukokortikoidlerin etkisiyle kollajenaz düzeyinin arttığı bu nedenle kemikte kollajen içeriğinin azaldığı düşünülmektedir. Mukopolisakkaridler ve glikozaminoglikanlar kemik matriksin diğer komponentlerinin sentezi glukokortikoidlerin etkisi ile azalır (40).

Büyüme hormonu ve somatomedin-C (Insulin-like growth factor-I) iskelet büyümesini uyarırlar. Büyüme hormonu ve somatomedin C düzeyleri glukokortikoid alanlarda normal düzeylerde bulunmakla birlikte bioassay ile ölçülen somatomedin

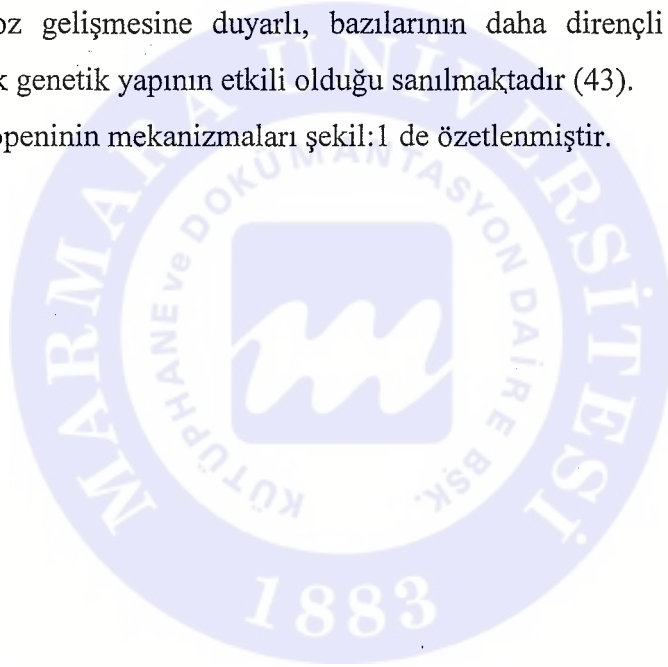
aktivitesi azalmış bulunmuştur. Bu durum glukokortikoid alan çocukların serumunda bulunan bir somatomedin inhibitörü ile açıklanmıştır (41).

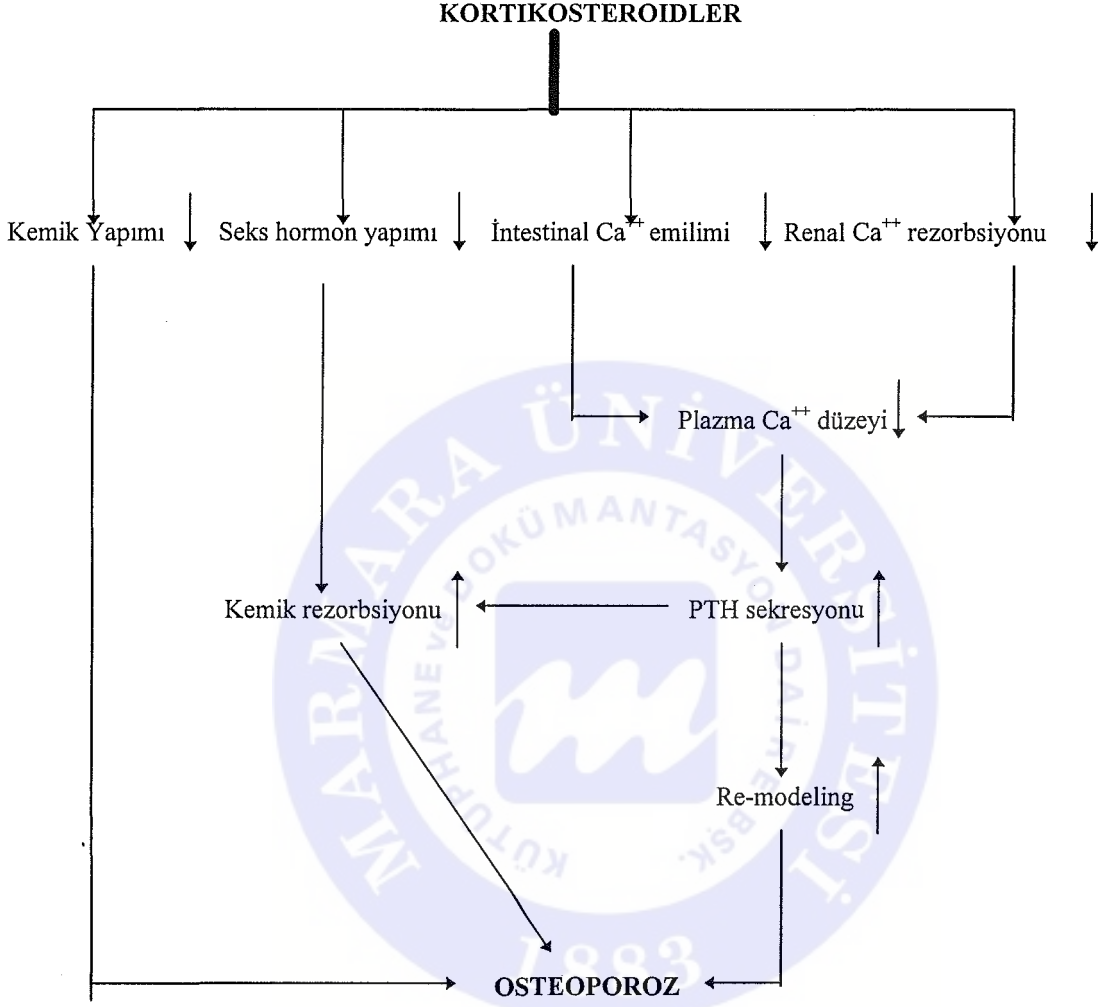
Sekonder hiperparatiroidizm ve kemikte matriks sentezi inhibisyonu hızlı bir kemik kaybına yol açar. Sekonder hiperparatiroidizm yeni kemik modeli ünitelerinin (remodeling) oluşmasını hızlandırırken rezorbe olan kemik miktarını artırır. Steroidler herbir yeni kemik modeli ünitesinde yapılan kemik miktarını azaltır. Sonuçta rezorbsiyon artar, kaybolan kemik yerine osteoblastlar yenisini koyamaz.

Steroid myopatisi ile osteoporoz arasında da ilişki vardır. Glukokortikoid tedavisi sırasında özellikle proksimal kavşak kasları etkilenirler. Bu miyopati egzersiz sınırlamasına sebep olur. Bu durumda kemik rezorpsiyonunu artırır (42).

Glukokortikoidlerin gelişmesinde kişisel duyarlılık da önemlidir. Bazı kişilerin osteopeni/osteoporoz gelişmesine duyarlı, bazılarının daha dirençli olmasının nedeni bilinmemekte ancak genetik yapının etkili olduğu sanılmaktadır (43).

Steroide bağlı osteopeninin mekanizmaları şekil:1 de özetlenmiştir.





Şekil: 1. Kortikosteroidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

## ASTIMLI ÇOCUKLARDA İNHALE STEROİDLERİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Astım tedavisinde inhale steroidlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak bu drogların kemik metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. İnhal steroidlerin kemik metabolizmasına etkilerini belirlemek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmaların büyük kısmında kemik turnoverinin biyokimyasal markerleri (serum alkale fosfataz düzeyi, osteokalsin düzeyi, üriner hidroksiprolin atılımı, idrarda kalsiyum-kreatinin oranı, serumda ve idrarda pridinyum çapraz bağları ) değerlendirilmiştir. Sınırlı sayıda çalışma ile de kemik dansitesi incelenmeye çalışılmıştır.

İnhale steroidler içinde kemik metabolizmasına etkisi açısından en fazla araştırılan iki drog beklometazon ve budesoniddir. Budesonidin erişkinlerde kemik metabolizmasına etkisi terapötik olarak eşdeğer dozdaki prednizolonunkinden daha azdır (44). İnhal steroidlerin kemik turnoveri üzerine oluşturduğu etkiler, sistemik steroid tedavisinin oluşturduğu istenmeyen etkilere kıyasla minimaldir (45). Budesonid ve beklometazonu bu yönden karşılaştıran çalışmalar, beklometazonun kemik metabolizması üzerine etkilerinin daha baskın olduğunu göstermiştir (46).

Yan etkinin ortaya çıkmasında kullanılan doz, kullanım süresi, kişisel duyarlılık önemli belirleyici faktörlerdir. İnhal steroidlerin düşük dozlarda (<400 µg/gün ) iyi tolere edildiği bilinmektedir, yüksek dozlarda ise (>1000 µg/gün ) kemik metabolizması üzerine yan etkileri dikkati çeker (47).

Çocuklarda 800 µg/gün dozuna dek uygulanan budesonid kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkilememiştir (48).

800 µg/gün dozunda budesonidin iki haftalık süreyle uygulandığı astımlı çocuklarda serum osteokalsin, serum alkale fosfataz, idrarda hidroksiprolin/kreatinin, idrarda kalsiyum/kreatinin, 25 (OH) D, 1-25 (OH)<sub>2</sub>D değerlerinin değişmediği saptandı. Yine bu çalışmada 5 mg/gün dozunda iki hafta süreyle uygulanan oral prednizolonun çocuklarda kemik turnoverini baskıladığı (osteokalsin düzeyinde azalma, idrarla hidroksiprolin atılımında artma) belirlendi (49).

Bir diğerk çalışmada 1800 µg/gün dozunda 4 hafta süreyle uygulanan budesonidin etkisi 2000 µg/gün dozunda 4 hafta süreyle uygulanan beklometazonunki ile karşılaştırıldı. Beklometazon grubunda serum alkalen fosfataz düzeyinde düşme, idrarla hidroksiprolin atılımında artma gözlenirken budesonid grubunda bu değerlerin etkilenmediğı saptandı (50).

800 µg/gün dozunda beklometazonu 2 ½ yıl boyunca kullanan astımlı hastalarda izlem öncesi ve sonrasında, Propeptid karboksiterminal tip I kollajen ( PICP) ile Telopeptid karboksiterminal tip I kollajen ( ICTP ) düzeyleri arasında bir fark bulunamadı (51).

İnhale steroidin 1200 µg/gün dozunda 1 ay süreyle kullanıldığında serum osteokalsin düzeyini baskıladığı ancak idrarla kalsiyum ve hidroksiprolin atılımını etkilemediğı bir çalışmada belirlenmiştir (52).

800 µg/gün dozunda 14 gün süreyle uygulanan budesonid ve beklometazonu kıyaslayan bir araştırmada, her iki grupta serumda Propeptid karboksiterminal tip I kollajen ( PICP) ve Propeptid aminoterminal tip III kollajen ( PIIINP) düzeylerinde azalma, idrarda pridinolin ( uPYR/cr )ve deokspidridinolin ( udPYR/cr ) atılımında azalma saptandı. Bu düzey azalmaları beklometazon grubunda daha belirgin bir şekilde gözlendi (53).

800 µg/gün dozunda 6 ay süren inhale steroid uygulanan astımlı hastalarda, serum alkalen fosfataz ve kemiğeye özgü alkalen fosfataz değerlerinde değışiklik gözlenmezken osteokalsin ve PICP düzeylerinde azalma olduğı saptandı (54).

Budesonid ve beklometazon 800 µg/gün ile flutikazon 400 µg/gün dozunda kullanıldığında total ve kemiğeye özgü alkalen fosfataz, serum osteokalsin, serum PTH, 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyleri ve hidroksiprolin atılımını etkilemediğı gözlendi (55).

800-1600 µg/gün dozunda budesonid ile 750-1500 µg/gün dozunda flutikazonu karşılaştıran bir araştırmada, 2 haftalık uygulama süresi sonunda PICP düzeyinde önemli değışiklik olmazken ICTP düzeyinde azalma, PICP/ICTP oranında artma gözlendi. Bu kemik rezorbsiyonunun azalttığını ifade eden paradoksik bir sonuçtur (56).

Bu çalışmalarla elde edilmiş inhale steroidlerin kemik metabolizmasının biyokimyasal markerleri üzerinde oluşturduğu değişikliklerin, klinik anlam ve önemi, nihai kemik kitlesi üzerine etkisi bugün için tam bilinmiyor. Bunu belirlemek amacıyla kemik dansite ölçümleri kullanılmaya başlanmıştır. İn hale steroid alan astmatiklerde yapılmış kemik dansite araştırmalarının çoğu kesitsel yapılmış çalışmalardır. Sistemik steroid kullanmaksızın sadece uzun süreli inhale steroid tedavisinin öncesi ve sonrasını kıyaslayan longitudinal çalışmalar hala yoktur.

1000-2000 µg/gün dozunda ortalama 3 yıl boyunca beklometazon alan astımlıların lumbar vertebralarında, kemik yoğunluğunun yaklaşık % 18 lik bir azalma gösterdiği bildirildi (57).

800 µg/gün dozunda 1 yılı aşkın süredir inhale steroid kullanmakta olan astmatiklerde serum osteokalsin düzeylerinin azaldığı ve DEXA ( Dual X-ray absorbsiyometry ) ile yapılan kemik dansite analizlerinin de paralel bir azalma gösterdiği saptandı (58).

Gene bir başka araştırmada en az 800 µg/gün dozunda inhale steroidi 18 ay süre ile alan astımlılarda serum osteokalsin düzeyleri azalmış bulunurken, kemik dansitelerinde azalma saptanmadı (59).

Lumbar vertebra kemik dansitesinin 300-400 µg/gün dozunda 6 ay boyunca beklometazon alan astımlı çocuklarda azalmadığı saptanmıştır (60).

Günümüzde konvansiyonel dozlarda inhale steroidlerin osteoporoz ve artmış fraktür riski oluşturduğunu kanıtlayan bilgi yoktur. Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda bu riskin artacağı düşünölmektedir.

## STEROİDLERİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini belirlemek için, kemik metabolizmasını kanda ve idrarda yansıtacak biyokimyasal işaretler kullanılmıştır.

Kemik doku yapımının göstergesi olan parametreler, kemiğe özgü alkalen fosfataz düzeyi, serum osteokalsin düzeyi, serumda kollajen turnoverinin göstergeleri olan PICP, PINP, PIIICP, PIIINP düzeyleridir.

**Kemiğe özgün serum alkalen fosfataz düzeyi:** Bu enzim preosteoblastlarda ve aktiflenmiş osteoblastlarda bulunur. Kemik sentezi sırasında serumda düzeyleri artar. Serum düzeyinin azalması kemik doku sentez inhibisyonunu ifade eder (61).

**Serum osteokalsin düzeyi:** Kemik proteininin %1-2 sini oluşturur. Gama karboksiglutamik asit içeren nonkollajen bir proteindir. Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Serumdaki düzeyi osteoblastik aktiviteyi yansıtır. 1-25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> osteoblastların osteokalsin sentezini artırır. Serum osteokalsin düzeylerinin baskılanması, kemik doku sentez inhibisyonunu gösterir. Kemik sentez hızının yüksek olduğu durumlarda (Paget hastalığı, hiperparatiroidi gibi) serumda osteokalsin ve kemiğe özgün alkalen fosfataz düzeyleri artar (62).

**Serumda kollajen turnoverinin belirleyicileri:** PICP (Propeptid karboksiterminal tip 1 kollajen), PINP ( Propeptid aminoterminal tip 1 kollajen ), PIIICP (Propeptid karboksiterminal tip 3 kollajen), PIIINP (Propeptid aminoterminal tip 3 kollajen), prokollajenden kollajen oluşumu sırasında ortaya çıkan ara ürünlerdir. Bu ara ürünlerin serum düzeyleri kollajen turnoverinin dolayısıyla kemik turnoverinin göstergesidir. Kemik sentezinin azaldığı durumlarda, bu maddelerin serum düzeyleri de azalır (63).

Kemik doku rezorbsiyonunun göstergesi olan biyokimyasal parametreler, idrarla atılan kalsiyum düzeyi, idrarla atılan hidroksprolin düzeyi, idrarla atılan pridinolinler ve serumda ICTP düzeyleridir.

**Serumda kollajen turnoverinin belirleyicileri:** ICTP ( Telopeptid karboksiterminal tip 1 kollajen ) kollajen yıkımı sırasında oluşan bir yıkım ürünüdür. Serum ICTP düzeylerinin artmış bulunması, kemik rezorbsiyonunun arttığının göstergesidir (64).

**İdrarda hidroksiprolin/kreatinin oranı:** Hidroksi prolin kollajenin yapısında bulunan bir aminoasit olup idrarla atılır. Kollajen yıkımı sırasında idrarla atılan miktar artar. Diyetdeki jelatin idrarla atılmı etilediği için 12 saatlik açlık sonrasında elde edilen idrarda bakılmalıdır. Hidroksiprolin nonkollajen proteinlerden ve immatür kollajenden de orjinlenir. Kemik turnoverinin yüksek olduğu durumlarda (hiperparatiroidi, Paget hastalığı gibi) idrarla atılan hidroksiprolin düzeyi artar (65).

**İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı:** 12 saatlik açlıktan sonra bakılan idrardaki kalsiyum atılımı başlıca kemik kaynaklı kalsiyumun ölçümüdür. Mineralizasyon ve rezorbsiyon hızları arasındaki farkı yansıttığı düşünölmektedir. Kalsiyum/kreatinin oranının artması kemik rezorbsiyonunun göstergesidir (66).

**Pridinyum çapraz bağları:** Kollajen fibrillerinin matürasyonu sırasında pridinolin ve deoksidridinolin molekülleri arasında oluşan bir dizi reaksiyonun ürünü olarak pridinyum çapraz bağları oluşur. Kemik kollajeni hem pridinolin hem de deoksidridinolin içerir ve bunların rezorbe olan kemikten salınımı idrarda çapraz bağların ana kaynağını oluşturur. Pridinolin kıkırdak ve tendonlarda da bulunur, fakat yavaş turnover nedeniyle bu dokulardan idrara geçiş önemli miktarlarda olmaz. Hidroksiprolinden farklı olarak pridinyum çapraz bağları vücutta metabolize olmaz. Pridinyum çapraz bağları atılımı ile kemik turnoveri arasında iyi korelasyon vardır. Pridinyum çapraz bağları diyetten etkilenmez. Pridinyum çapraz bağları spot idrarda ölçölür, kreatinine oranlanarak ifade edilir (uPYR/kreatinin, udPYR/kreatinin). Çocuklarda hızlı kemik turnoveri nedeniyle normal düzeyler erişkinlerinkinden yüksektir (67).

## OSTEOPOROZU BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

İskelet yapısının sağlamlığını, kemik dokuyu oluşturan organik ve inorganik maddelerin uygun kompozisyonu belirler. Kemik matriksindeki kompozisyonunun bozulması osteopeni (kemik dansitesinin z-skoruna göre -1 ile -2,5 Standart sapma arasında olması ), daha ağırlaşması durumu osteoporoz ( kemik dansitesinin z-skörüne göre -2,5 Standart sapmanın altında olması )olarak ifade edilir. Kemik doku yoğunluğu total vücut kalsiyum içeriği ile iyi korelasyon gösterir. Erken yaşlarda ölçülen kemik mineral dansitesi, sonraki yıllardaki osteopeniyi belirlemede en iyi ölçütdür. Çeşitli yöntemler ile trabeküler ve kortikal kemik dansiteleri ölçülebilmektedir. Bu tekniklerdeki ölçüm güvenilirliği kesinlik (precision) ve doğruluk (accuracy) olarak ifade edilmektedir.

**Konvansiyonel Radyografi:** Basit radyoloji iskelette akut veya kronik olarak gelişen değişiklikleri tanımlamada kullanışlı bir yöntemdir. Bu yöntemde vertebralarda horizontal trabeküler ara bağlantıların kaybına bağlı olarak gelişen vertikal çizgilenmeler kemik kaybını gösterir. Bununla birlikte konvansiyonel radyografi ile kemik yoğunluğunun saptanması duyarlı bir yöntem değildir. Kemik dokusunda osteoporozun saptanması için % 20-30 luk kaybın ortaya çıkması gereklidir (68).

**Radyogrammetri:** Uygulaması kolay, maliyeti düşük, uzun silindirik kemiklerin kortikal kalınlığını ölçen bir metoddur. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmış bu yöntem endosteal kemik kaybını gösterirken intrakortikal kemik kaybını ölçemez (69).

### **Tek Foton Absorbsiyometri: ( Single Photon Absorbsiyometry- SPA )**

1960'lı yıllarda kullanıma girmiş olan SPA distal radius ve kalkaneustan kantitatif kemik mineral içeriğini (Bone Mineral Content- BMC ) saptayabilmek için geliştirilmiştir. Yüksek derecede yönlendirilmiş  $I^{125}$  gibi radyoaktif kaynaktan çıkan foton ışınları direk olarak ölçülecek kemik bölgesinden geçerek arkadaki deteksiyon sisteminde toplanır .Bu sistem ile kemiğin yoğunluğuna bağlı olarak kemikten geçerek detektörde toplanan foton çok olduğunda BMC düşük, az olduğunda ise yüksek olarak saptanmaktadır. Elde edilen değer yansıyan alana bölündüğünde  $gr/cm^2$  olarak yoğunluk ( BMD- Bone Mineral Density ) saptanabilir. Teknik olarak uzun kemiklerdeki dansite ölçülebilirken kalın yumuşak doku ile sarılı femur boynu ve vertebralarda ölçüm yapılamaz.Bu yöntem ile

radius alt ucunda % 95 oranında kortikal, % 5 oranındaki trabeküler kemiğin dansitesi ölçülür. Bu yüzden bu alanda ölçülen değerler, metabolik olarak daha az aktif olan kortikal kemiği yansıtır. Bununla birlikte SPA ile radius alt ucunda bulunan değerler kalça ve vertebra ölçümleri ile uyumlu bulunmuştur. SPA ile şimdiye kadar pediatrik yaş grubunda yapılan pek çok çalışmada kullanılmıştır. SPA ile elde edilen sonuçlara göre kemik dansitesinin 1 SD azalması fraktür insidensini % 50 artırmaktadır. % 5 den daha az kemik kaybını belirleyebilecek duyarlılıktadır. Bir ölçümde alınan radyasyon dozu 10-20 mrem. dir. Bu sistem yerini çift foton absorpsiyometri tekniğine bırakmıştır (70).

#### **Çift Foton Absorpsiyometri: ( Dual Photon Absorpsiyometri- DPA )**

DPA, SPA ile aynı ilkelere sahiptir. Metabolik kemik hastalıklarında daha kolay ve daha erken etkilenen vertebra, femur boynu gibi kemik turnoverinin hızlı olduğu alanlarda kemik yoğunluğunu ölçebilme olanağını kazandıran bir tekniktir. Bu yöntemde iki düzeyde enerji kaynağı kullanılır. Radyoaktif kaynak olarak gadolinium kullanılır. Bu metotta da kemik dansitesi gr/cm<sup>2</sup> olarak ölçülür. Kesinliği SPA'ya benzerdir, ancak doğruluğu daha düşüktür. Ölçüm zamanı SPA'ya oranla daha uzundur. DPA ile özellikle spongioz, trabeküler kemikten dansite ölçülebilir. % 3-5 lik kemik kaybını saptayacak düzeyde duyarlıdır. Bir ölçümde alınan radyasyon dozu 5-8 mrem. kadardır. Bu teknik çocuklarda sık kullanılmamaktadır (71).

#### **Çift Enerji X-ray Absorpsiyometri:**

#### **(Dual Energy X-ray Absorpsiyometri-DEXA)**

Çocuklarda kemik dansitesini saptamada en uygun yöntem DEXA yöntemidir. Bu yöntemde gadolinium kaynağı yerine X-ray kullanılır. X-ray'in daha iyi yönlendirilmesi ve daha iyi çözünürlüğü nedeniyle DEXA, DPA'dan daha kesin ve doğru sonuç verir. % 1-3 lük kemik kaybını belirleyebilecek kadar yüksek duyarlılığı olan, 1-3 mrem. gibi düşük radyasyonun kullanıldığı bir yöntemdir. Uygulama zamanı da diğer metodlara göre kısadır. Çocuklarda düşük radyoaktivite, yüksek kesinlik ve doğruluk oranı, kısa çekim süresi nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir (72).

#### **Kantitatif Ultrasonografi: (Quantitative Ultrasonography-QUS)**

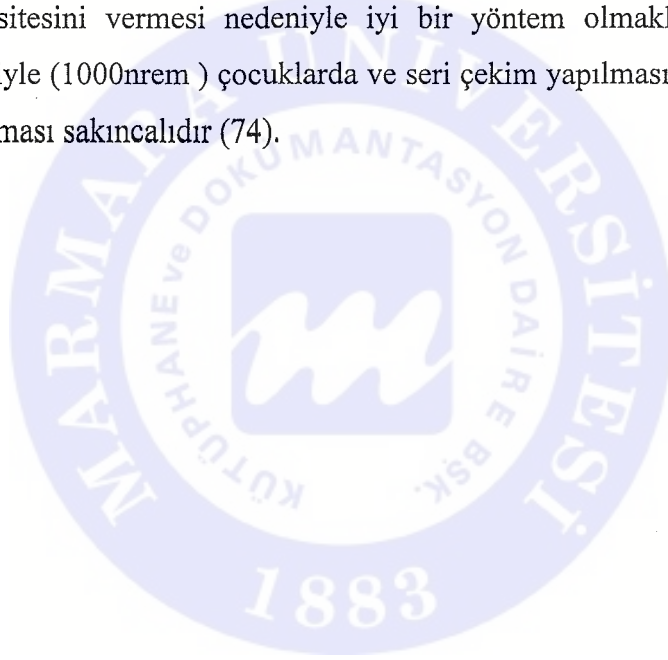
Osteoporozu değerlendirmek üzere kemik ölçümü yapmak amacıyla ultrasonografi 1989'dan bu yana kullanılmaktadır. Bu yöntemle daha çok periferik iskelet

kısımları ve en sıklıkla kalkeneus kullanılmaktadır. Bu tekniğin en önemli özelliği hamilelerde rahatlıkla kullanılabilmesidir. Diğer avantajları ise düşük maliyet ve ekipman gereksinimidir(73).

**Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:**

**( Quantitative Computed Tomography-QCT )**

QCT kullanıma 1980'li yılların ortalarında girmiş olan ve kemikte gerçek dansiteyi gr/cm<sup>3</sup> olarak 3 boyutlu verebilen bir görüntüleme sistemidir. Vertebral kemiklerde ve femur boynunda kortikal ve trabeküler kemiğin yoğunluğunu ayrı ayrı ölçebilen tek yöntemdir. Tek enerjili QCT halen rutin kullanımdadır. Ancak yaşın ilerlemesi ile artan kemik iliği yağlanması ölçülen dansiteyi etkileyerek yanlış düşük sonuçlar verir. Çift QCT de ise bu durum düzeltilmiştir. Dual QCT'nin kesinliği ve doğruluğu daha yüksektir. Gerçek kemik dansitesini vermesi nedeniyle iyi bir yöntem olmakla birlikte yüksek radyoaktivite nedeniyle (1000nrem ) çocuklarda ve seri çekim yapılmasının gerekli olduğu durumlarda kullanılması sakıncalıdır (74).



## GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik inflammasyonun astım patogenezinde önemi anlaşıldıktan sonra tedavide çözülmesi gereken asıl sorunun inflammasyon olduğu belirlenmiştir. Allerjik inflammasyonu ortadan kaldırmanın ve önlemenin tedavide amaç halini alması astımda tedavi protokollerini etkilemiştir. Antiinflamatuvar tedavi için steroidler önerilmiştir. Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının bilinen yan etkilerinden sakınmak için topikal steroidler kullanıma sokulmuştur. Topikal steroidlerin kullanıma girmesi ile orta ve ağır dereceli astım vakalarında iyi kontrol sağlandığı gözlenmiştir. Ancak uzun süreli sistemik steroid kullanımının kaçınılmaz yan etkilerinin topikal steroidlerin kullanımında da var olup olmadığı, hangi dozda gözlendiği, hangi dozda güvenilir olduklarına dair bilgilerin sınırlı olması, hasta ve ailelerinde hatta hekimlerde kaygıya neden olmaktadır.

Uzun süreli topikal steroid kullanımının beraberinde getireceği yan etkilerinin geniş vaka gruplarında araştırılması, bu ilaçların güvenilir olup olmadıklarını belirleyecektir. Bu ilaçların güvenilirliklerinin kanıtlanması ve güven içinde yaygın kullanımı, astımın morbidite ve mortalitesinin azalmasına katkıda bulunacaktır.

Inhale steroid tedavisi almakta olan hastalarda topikal steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri, bilgilerin sınırlı olduğu, kaygı oluşturan bir konudur. Topikal steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini incelemek amacıyla serum ve idrarda biyokimyasal işaretler çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kemik sentezinin işaretleri olarak, serumda alkalin fosfataz, osteokalsin, ve bir prokollajen yıkım ürünü olan prokollajen tip I karboksi terminal propeptid (PICP),kemik rezorpsiyonunun işaretleri olarak da serumda bir kollajen yıkım ürünü olan tip I kollajen karboksi terminal telopeptid (ICTP), idrarda hidroksiprolin/kreatinin, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı, idrarda pridinolinler çalışmalarda kemik metabolizmasını değerlendirmede kullanılmıştır. Bu biyokimyasal işaretler ile kemik metabolizmasını değerlendiren araştırmacılar, kemik dansitesinin ölçülerek belirlenmesinin inhale steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmede bütüncü olacağını bildirmişlerdir (43).

Kemik metabolizması üzerine inhale steroidlerin etkisini belirlemek üzere planlanan bu çalışmanın amaçları şunlardır;

- Uzun süre(en az 6 ay) aralıksız inhale steroid tedavisi alan astımlı çocuklarda kemik dansitesinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek.
- Kemik dansitesindeki değişikliğin tedavi süresi, kullanılan ilaç dozu ile ilişkisini saptamak.
- Kısa süreli oral steroid kullanımının kemik dansitesi üzerine etkisinin olup olmadığını belirlemek.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Astımlı çocuklarda inhale steroid tedavisinin kemik dansitesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere planlanan bu çalışma iki aşamalı olarak gerçekleştirildi.

İlk adımda Marmara Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Allerji-İmmunoloji polikliniğinin izleminde olan 108 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların hepsi daha önce astım tanısı almıştı. Bu hastaların 65' i erkek 43' ü kız idi. Yaşları 2 yaş ila 16 yaş ( ort: 7,7 yaş ) arasında idi.

Olgular üç gruba ayrılarak incelendi.

I. Grup: (n=45) Bu grubu ( 28 E, 17 K ) oluşturan hastaların özelliği, orta şiddetde astıma sahip olmaları, sürekli inhale steroid kullanmaları, atak dönemlerinde kısa süreli (3-5 gün ) 1-2 mg/kg/gün dozunda oral steroid almış olmaları idi.

II. Grup: (n=34) Bu grubu ( 22 E, 12 K ) oluşturan hastaların özelliği, orta şiddetde astıma sahip olmaları, sürekli inhale steroid kullanmaları, kemik dansitesi ölçümü yapılmış sistemik steroid tedavisi almamış olmaları idi.

III. Grup: (n=29) Bu grubu ( 15 E, 14 K ) oluşturan hastaların özelliği, hafif-orta şiddetde astıma sahip olmaları, tedavilerinde inhale steroid ve/veya sistemik steroid kullanmamış olmaları idi.

Her üç grubu oluşturan hastalar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldı. Yaş ve cins olarak grupların benzer ve kıyaslanabilir olduğu belirlendi.

Hasta grupları ile ilgili demografik veriler ve bu verilerin istatistiksel benzerlikleri Tablo: II'de sunulmuştur.

**Tablo: II-** Her üç gruptaki hastalara ait demografik veriler.

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	45	34	29	
<b>Yaş (Yıl)</b>	8.3	7.08	7.55	0.93*
<b>Minimum</b>	3	2	3	
<b>Maksimum</b>	16	15	16	
<b>Ortalama ± SS</b>	7.5 ± 3.60	6.75 ± 3.42	7.0 ± 3.41	
<b>Kız/Erkek oranı</b>	17/28	12/22	14/15	0.66#

\* ANOVA

# Ki-kare

Çalışmanın ikinci adımında, kemik dansitesi ölçümü yapılmış 108 astımlı olgunun 54 ünde 6 ila 10 ay (ort:  $8 \pm 1.1$  ay) süren izlemin sonunda ikinci kez kemik dansite ölçümü yapıldı. Her olgunun birinci ve ikinci kemik dansite ölçüm sonuçları birbiriyle kıyaslandı.

Tüm hastalar 1-2 aylık aralarla düzenli kontrol muayeneleri ile izlendi, fizik incelemeler allerji uzmanlık öğrencileri ve öğretim üyeleri tarafından yapıldı.

Tüm hastalara Pediatrik Allerji Polikliniğindeki ilk incelemelerinde periferik kanda eozinofil sayımı, total IgE, allerji deri testi ( prick test ), cilt testi yapılamayanlarda spesifik IgE nin belirlenmesi için RAST ( Radio Allergo Sorbent Test ) uygulanarak allerjisi değerlendirildi. Bu testlerle allerjisi saptanan hastalara sorumlu olabilecek allerjenlerden kaçınma yöntemleri, özgün ve özgün olmayan uyaranlarla karşılaşmanın azaltılması için alınması gereken önlemler (örn.; hasta için tozdan arındırılmış ayrı oda hazırlanması) konusunda sözlü önerilerde bulunuldu, eğitsel broşürler verildi ve kontrollerde bu önlemlerin yeterli olup olmadığı konusunda öyktü alındı.

Hastalar aileleri tarafından doldurulan ve günlük yaşamda solunum niteliği, öksürük, hırıltı, gece uykusu, kullanılan ilaçlar, uygulayabilenlere zirve akım hızı (peak flow rate ) ölçümlerini içeren günlük belirti izlem formu ile takip edildi. Uygulanan ilaçların dozunda yapılacak değişikliklere bu semptom skorlaması ile karar verildi.

Her kontrolde bir önceki kontrolden sonra geçen sürede hastalığının öyküsü, ilaç kullanımındaki uyum ve kullanım tekniğinin uygunluğu, allerjenler ile karşılaşma olup olmadığı sorgulanarak fizik inceleme, gerektiğinde solunum fonksiyon testi yapılarak kaydedildi.

Hasta aileleri ile aylık eğitim ve kooperasyon toplantıları düzenlendi.

Akut astım atağı geçiren hastalar her atak sırasında muayene edildi. Atak şiddetine göre inhale steroid dozu geçici bir süre için ( 1-2 hafta ) arttırıldı veya 3-5 günü aşmayacak şekilde oral prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda uygulandı, gereğinde yatırılarak tedavi edildi.

Hastaların aldıkları ilaçlar, kullandıkları inhale steroid ve sistemik steroidin günlük ve kümülatif miktarları  $\mu\text{g}$  ve mg cinsinden hesaplanarak kaydedildi.

Hastalar ile ilgili tüm veriler Microsoft Access veri tabanı programı aracılığı ile bilgisayara yüklendi ve her bir kontrol sırasında elde edilen yeni veriler kaydedildi.

Grup I ve II'deki hastalara inhale budesonid (Pulmicort- Astra) ve gereğinde terbütalin ( Bricanyl -Astra ) tedavisi uygulandı. Bu ilaçlar 5 yaş altındaki çocuklara spacer (Aerochamber Nebuhaler ) yardımı ile ölçülü doz inhaler ( MDI ) olarak uygulanırken daha büyük çocuklarda turbuhaler şeklinde ilaç uygulandı. Başlangıçta 800  $\mu\text{g}/\text{gün}$  (iki eşit dozda) bir ay süre ile uyulandıktan sonra, semptomlar kontrol edildiği takdirde önce 400  $\mu\text{g}/\text{gün}$  sonra 200  $\mu\text{g}/\text{gün}$  dozuna kadar düşürüldü. İzlemde semptom skoruna göre kontrol eden en düşük doz bulunarak bu dozla tedaviye devam edildi.

Grup III deki hastalar ise uzun süre önce astım tanısı almış ancak bir allerji kliniği tarafından tedavisi yapılmayan, kontrol altına alınamamış semptomlarla polikliniğimize başvuran hastalardı. Bu hastalar izlemimize girinceye ve kemik dansitesi ölçülünceye dek gerek inhale gerek sistemik steroid kullanmamış hastalar idi. Gene bu gruptaki hastaların bir kısmı hafif şiddetde astım tanısı ile izlemimizde olan hastalardı ve bunlara sadece gereğinde terbütalin uygulanmıştı.

**Kemik Dansitesi Ölçümü:** Çalışmamızdaki tüm hastalara Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile Lunar DPX dansitometri cihazı (Lunar Inc.) kullanılarak kemik dansitesi ölçüldü. İkinci adım çalışma grubunu oluşturan hastalarda 6-10 (ort: 8.1±1.1) aylık ara dönem sonunda ikinci kemik dansitesi ölçümü tekrarlandı. Glukokortikoidlerin yüksek dozlarına en duyarlı bölge olan trabeküler kemik vertebraların L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> zonunda yapılan ölçümlerin ortalaması g/cm<sup>2</sup> birimi ile ifade edildi.

**İstatistik Yöntemler:** Çalışmamızın başlangıç ve sonunda elde edilen kemik dansitesi ölçüm sonuçları yaş ve tartıya göre değişken olduğu için istatistik hesaplamalarda kullanılmadı. Elde edilen ölçüm sonuçları sağlıklı çocuklarda yaş ve cinsiyete göre normal değerler kullanılarak z-skor şekline dönüştürüldü (75, 76). Z-skor, elde edilmiş bir ölçüm sonucunun toplumda aynı yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı çocukların ortalama değerlerinden uzaklığı anlamına gelen bir tanımlamadır (77).

Bunun için;

$$z\text{-skor} = \frac{\text{Dansite (h)} - \text{Dansite (o)}}{\text{SD}}$$

formülü kullanıldı.

Dansite (h): Hastanın kemik dansite değeri

Dansite (o): Aynı yaş ve cins grubunda olan sağlıklı bir çocuğun ortalama kemik dansitesi

SD: Aynı yaş ve cins grubu için bulunan standart sapma

Elde edilen z-skor değerleri şu istatistiksel testlerde kullanıldı;

Her üç grubun kemik dansitesi z-skor değerlerinin kıyaslanması *ANOVA* ile; Grup I ile Grup II kemik dansitesi z-skor değerlerinin kıyaslanması *unpaired-t testi* ile; Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III kemik dansitesi z-skor değerlerinin kıyaslanması *Mann-Whitney U testi* ile; inhale steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi z-skor değerleri arasındaki korelasyon ve oral steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi z-skor değerleri arasındaki korelasyon *çoklu regresyon analizi* ile; aynı hastanın birinci ve ikinci kemik dansitesi z-skor değerlerinin kıyaslanması *paired-t testi* ile değerlendirildi.

İstatistik testleri, İNSTAT (Graphpad Software V.2.02 LSV Medical Center) paket programı kullanılarak uygulandı. Yapılan değerlendirmelerde p değeri < 0,05 bulunduğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### I. aşama:

Grup I,II ve III'ü oluşturan hasta gruplarının, hastalık süreleri, aldıkları inhale steroid dozları (kümülatif), akut alevlenme dönemlerinde kullandıkları oral steroid dozları (kümülatif), kemik dansitesi ölçümleri, bu ölçümlerin z-skor değerleri sırasıyla Tablo: III, IV ve V'de sunulmuştur.

Her üç grupta ilgili bilgilerin karşılaştırmalı özeti Tablo: VI'da gösterilmiştir.

İnhale steroid almakta ve gereğinde oral steroid kullanmış astımlı çocukların (Grup I) kemik dansite değerleri, gerek inhale gerek oral steroid kullanmamış astımlı çocukların (Grup III ) kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında fark anlamsız bulundu. ( $p = 0,2129$ ).

İnhale steroid almakta ve gereğinde oral steroid kullanmış astımlı çocukların (Grup I) kemik dansite değerleri, inhale steroid tedavisi almakta ancak oral steroid kullanmamış astımlı çocukların (Grup II) kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı. ( $p = 0,5433$ )

İnhale steroid tedavisi almakta ancak oral steroid kullanmamış astımlı çocukların (Grup II) kemik dansite değerleri, gerek inhale gerekse de oral steroid kullanmamış astımlı çocukların (Grup III ) kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında fark anlamsız bulundu. ( $p = 0,3043$  )

Grup I ve Grup II yi oluşturan astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi arasında korelasyonun olup olmadığına bakıldı, anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Şekil:2) ( $r = -0,02597$   $p = 0,8203$  )

İnhale steroid almakta ve gereğinde oral steroid kullanmış astımlı çocuklarda (GrupI) inhale steroid dozu ( kümülatif ) ile kemik dansitesi arasında korelasyon varlığı araştırıldı, anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( Şekil: 3 ) ( $r = 0,03496$   $p = 0,8197$  )

İnhale steroid almakta ve gereğinde oral steroid kullanmış astımlı çocuklarda (Grup I) oral steroid dozu ( kümülatif ) ile kemik dansitesi arasında korelasyon varlığı araştırıldı, anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( Şekil: 4 ) ( $r = -0,07481$   $p = 0,6253$  )

İnhale steroid almakta ve gereğinde oral steroid kullanmış astımlı çocuklarda (Grup I) oral steroid uygulama sayısı ile kemik dansitesi arasında korelasyon varlığı araştırıldı, anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( Şekil: 5 ) (  $r = -0.06436$   $p = 0.6745$  )

İnhale steroid tedavisi almakta ancak oral steroid kullanmamış astımlı çocuklarda (Grup II) inhale steroid dozu (kümülatif ) ile kemik dansitesi arasında korelasyon varlığı araştırıldı, anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( Şekil: 6 ) (  $r = 0.09862$   $p = 0.5790$  )

Grup I'deki olgularda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasında pozitif korelasyon saptandı. ( Şekil: 7 ) (  $r = 0.3941$   $p = 0.0074$  )

Grup II'deki olgularda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı, anlamlı bir bağıntı saptanmadı. ( Şekil: 8 ) (  $r = 0.05628$   $p = 0.7519$  )

Grup III'deki olgularda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı, anlamlı bir bağıntı saptanmadı. ( Şekil: 9 ) (  $r = 0.01246$   $p = 0.9488$  )

## II. aşama:

İkinci kemik dansite değeri elde edilen 54 vaka içinde, sekiz aylık izlem süresinde gruplar arasında kaymalar oldu. Örneğin, hiç steroid kullanmamış hasta (Grup III deki) izlem süresinde inhale steroid kullanarak Grup II ye veya inhale steroidle birlikte sistemik steroid başlanarak Grup I' e geçti.

Elli dört ( 54 ) hastaya ait yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aldıkları inhale steroid dozu, aldıkları oral steroid dozu, birinci ve ikinci kemik dansite değerleri Tablo: VII de sunulmuştur.

Elli dört hastanın I. kemik dansitesi değerleri, II. kemik dansite değerleri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı. (  $p = 0.7091$  )

Daha önce hiç steroid kullanmamış (Grup III'deki) hastalardan 8 olgu ara dönemde (ort:  $8.75 \pm 0.88$  ay) inhale steroid (kümülatif ort:  $106.5 \pm 28.09$  mg) kullanmıştı. Bu hastalara ait verilerin özeti Tablo: VIII de gösterilmiştir. Bu hastaların I. kemik dansitesi değerleri, II. kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. (  $p = 0.9722$  )

Ara dönemde (ort:  $8.1 \pm 1.1$  ay) sadece inhale steroid (kümülatif ort:  $102.6 \pm 45.75$  mg ) tedavisi kullanan 31 olgu vardı. Bu olgulara ait verilerin özeti Tablo:IX da gösterilmiştir. Bu hastaların I. kemik dansitesi değerleri, II. kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. ( $p = 0.3421$  )

Grup I'deki hastalardan 12 olgu ara dönemde de ( ort:  $8.3 \pm 1.1$  ay ) inhale steroid (ort:  $127.5 \pm 48.93$  mg) ve gereğinde oral steroid ( ort:  $181.9 \pm 125.7$  mg ) kullanmıştı. Bu hastalara ait verilerin özeti Tablo: X da gösterilmiştir. Bu hastaların I. kemik dansitesi değerleri, II. kemik dansite değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. ( $p = 0.4194$  )



NO	CINS	YAŞ (Yıl)	HAS.SUR (Ay)	İNH DOZ (mg) (kümülatif)	PO DOZ (mg) (kümülatif)	PO NO	KEM.DAN (gr/cm <sup>2</sup> )	Z-SKOR
13	E	4.5	30	60	150	1	0.486	0.12
17	E	8	24	48	200	1	0.620	-0.16
27	K	5.5	48	48	100	1	0.784	2.13
28	E	5.5	36	60	100	1	0.558	0.22
32	E	6.5	18	144	180	2	0.592	-0.54
33	K	9	30	96	160	1	0.724	0.79
37	E	4	18	60	80	1	0.566	-0.01
41	K	5	6	72	80	1	0.344	-1.79
46	E	10	108	216	160	1	0.802	1.09
47	E	6	24	27	180	2	0.586	0.60
48	E	7	72	84	160	1	0.624	1.12
49	E	7	42	68	160	1	0.585	-0.08
51	K	8	42	174	160	1	0.567	-1.31
52	E	10.5	102	504	476	4	0.613	0.30
53	K	6	48	501	320	2	0.506	-0.47
54	E	9.5	90	444	320	2	0.696	0.87
55	K	16	72	168	352	2	1.134	1.37
56	E	14	156	300	560	2	0.800	-1.59
57	E	7.5	78	234	120	1	0.684	1.27
59	K	6.5	24	342	580	4	0.551	-0.54
60	E	7.5	60	177	160	1	0.670	1.08
62	K	8	18	143	160	1	0.602	0.15
65	E	13	84	240	40	1	0.800	-0.39
66	E	8.5	30	281	160	2	0.625	-0.09
67	E	12	132	396	240	2	0.860	2.65
68	E	12	108	213	240	1	0.823	0.76
72	E	11	84	243	560	3	0.778	1.53
73	K	5	48	96	160	1	0.607	0.89
76	E	7	42	345	560	4	0.698	1.46
80	K	5	48	324	260	3	0.627	0.49
84	E	3	18	54	80	1	0.474	-0.19
86	K	5	30	177	80	1	0.600	0.12
87	K	14	168	228	240	1	0.891	0.60
88	E	16	192	168	480	2	1.046	1.52
89	E	5	54	84	374	3	0.689	1.32
91	E	9	24	140	380	3	0.545	-0.62
92	K	8	42	149	426	3	0.540	-0.01
93	K	4	18	252	320	3	0.325	-2.05
95	K	16	72	36	240	1	1.342	3.08
96	E	4	36	36	135	2	0.327	1.14
98	E	9	30	110	160	1	0.661	0.39
102	E	5.5	48	102	480	3	0.605	0.18
105	K	7.5	60	78	80	1	0.587	0.62
106	K	16	156	144	388	2	1.073	1.74
107	E	7.5	84	98	160	1	0.839	0.65

**Tablo III:** Grup I'deki olguların hastalık süresi,kullandıkları ihhale ve oral steroid dozları, oral steroid kullanma sayıları kemik dansite ölçüm değeri ve kemik dansite z-skor değerleri.

NO	CINS	YAŞ (Yıl)	HAST SÜR (Ay)	İNH DOZ (mg) (kümülatif)	KEM.DAN (gr/cm <sup>2</sup> )	Z-SKOR
3	E	5	36	48	0.508	-1.13
4	E	7.5	72	48	0.598	0.09
5	E	7	12	72	0.580	-0.71
6	E	10	60	48	0.763	0.91
9	K	2	12	18	0.361	-0.35
11	E	12	24	36	0.971	4.30
31	E	7.5	36	120	0.614	0.31
34	K	5	30	60	0.565	0.32
35	K	4.5	30	300	0.554	0.17
36	E	3.5	36	468	0.343	1.04
40	K	5.5	30	60	0.674	1.13
43	E	3	30	48	0.515	0.51
44	E	1.5	16	72	0.492	1.43
45	E	10	60	72	0.687	0.75
50	E	10.5	60	45	0.693	0.36
58	K	8.5	60	438	0.775	1.49
61	E	15	60	104	1.056	1.28
63	E	8	72	60	0.899	1.53
64	E	4	48	84	0.486	0.12
71	E	5.5	12	42	0.561	0.27
74	K	6.5	48	24	0.496	0.25
75	K	3	24	104	0.550	0.78
78	K	9	84	216	0.845	1.35
79	E	5	60	24	0.459	-0.24
81	K	8.5	72	113	0.635	0.60
82	K	6.5	60	24	0.640	0.10
83	E	14	48	90	0.880	-0.44
85	K	7	84	105	0.684	1.27
94	E	8.5	48	196	0.567	0.35
97	E	14	72	228	0.712	-0.86
99	E	3	36	183	0.103	1.22
103	E	5.5	60	102	0.681	1.89
104	K	5.5	60	18	0.551	0.13
108	E	9.5	36	246	0.595	0.05

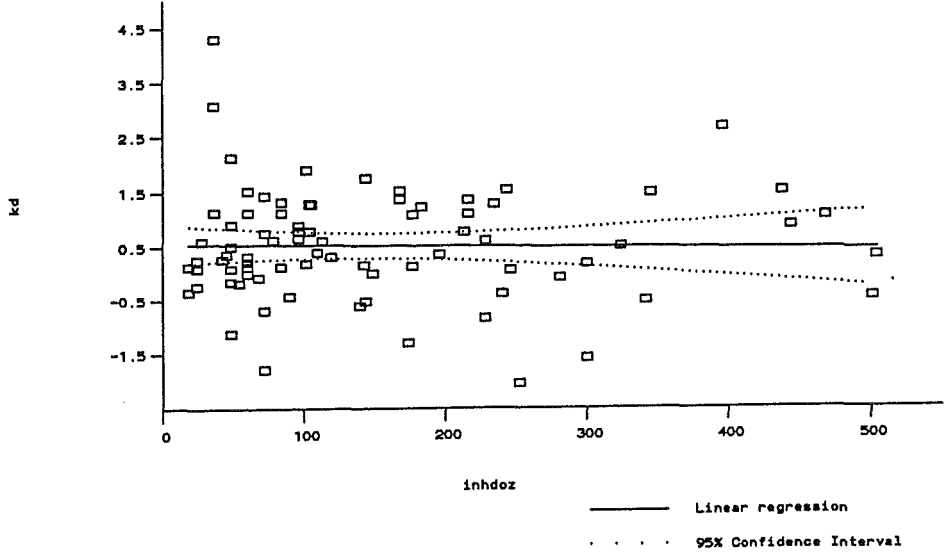
**Tablo IV:** Grup II'yi oluşturan hastalarda, hastalık süresi, kullandıkları inhale steroid dozları, kemik dansite ölçümleri ve kemik dansite z-skor değerleri.

NO	CINS	YAŞ (Yıl)	HAST SÜR (Ay)	KEM. DAN. (gr/cm <sup>2</sup> )	Z-SKOR
1	K	7	36	0.728	1.87
2	K	10	48	0.630	-0.02
7	K	16	108	1.124	1.39
8	E	10	96	0.663	0.98
10	E	8	6	0.638	1.31
12	E	4.5	48	0.530	0.71
14	K	5	48	0.389	0.58
15	K	4.5	12	0.039	0.79
16	K	10.5	12	0.788	0.90
18	E	9.5	0	0.685	0.72
19	K	6.5	24	0.587	0.62
20	K	5.5	60	0.610	0.26
21	E	4.5	42	0.481	0.05
22	K	11.5	96	0.863	1.93
23	E	8.5	60	0.575	-0.21
24	E	6	24	0.509	0.43
25	E	3.5	0	0.523	0.62
26	K	4.5	6	0.699	0.74
29	K	5	48	0.596	0.52
30	E	15.5	24	1.030	1.11
38	K	7.5	30	0.795	0.66
39	E	7	36	0.590	1.47
42	E	6	18	0.645	1.40
69	K	10	18	0.652	0.83
70	E	5	30	0.496	0.25
77	K	13	108	0.833	-0.22
90	E	3	12	0.526	-0.20
100	E	4.5	42	0.531	0.72
101	E	7	12	0.692	0.81

**Tablo V:** Grup III' ü oluşturan hasta grubu, hastalık süreleri, kemik dansitesi ölçümleri, kemik dansitesi ölçümlerinin z-skor değerleri.

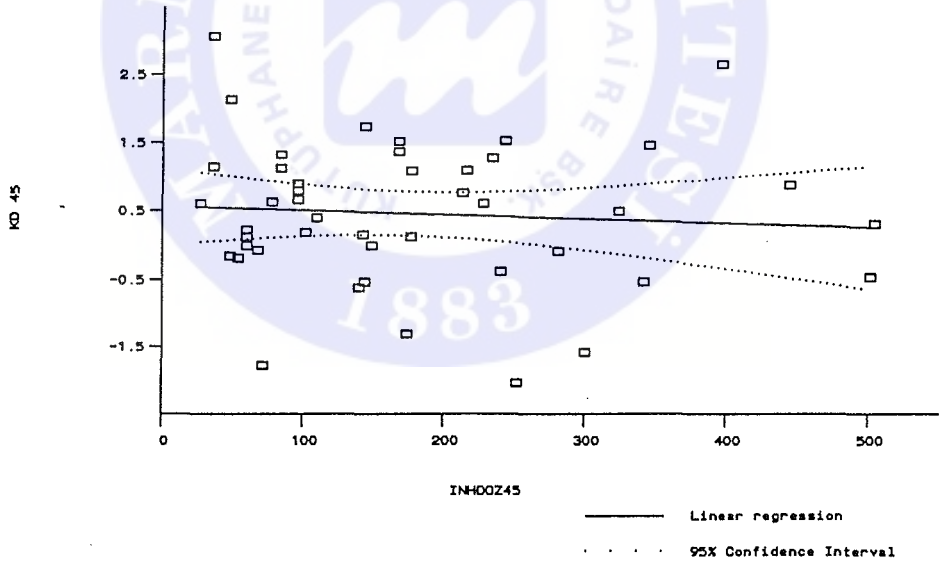
	Grup I	Grup II	Grup III
n	45	34	29
Yaş (Yıl)	8.32	7.08	7.55
SS	± 3.60	± 3.42	± 3.41
Hastalık Süresi (Ay)	61.2	46.7	38.06
SS	± 44.47	± 20.75	± 31.10
Tedavi Süresi (Ay)	14.6	14.3	
SS	± 7.94	± 5.76	
İnhale Steroid Dozu (kümülatif mg)	176.9	115.1	
SS	± 125.59	± 111.37	
Oral Steroid Dozu (kümülatif mg)	181.9		
SS	± 125.72		
Kemik Dansitesi (gr/cm <sup>2</sup> )	0.672	0.620	0.636
SS	± 0.198	± 0.184	± 0.196
Kemik Dansitesi (z-skor)	0.4535	0.5961	0.7248
SS	± 1.063	± 0.9799	± 0.5694

**Tablo VI:** Her üç grubu oluşturan hastalara ait bazı bilgilerin özet sunumu.



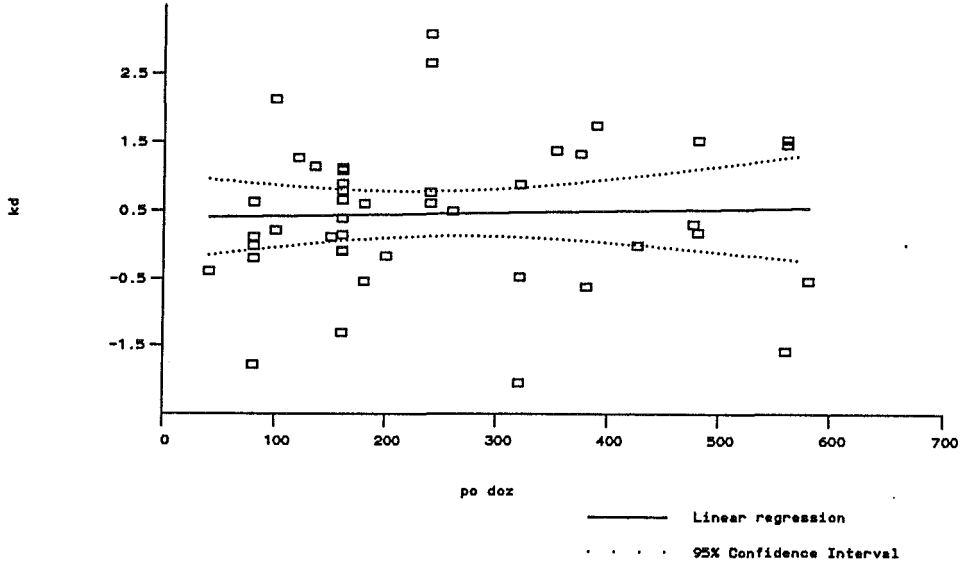
$$r = -0.02597 \quad p = 0.8203$$

Şekil 2: Grup I ve Grup II'yi oluşturan hastalarda inhale steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.



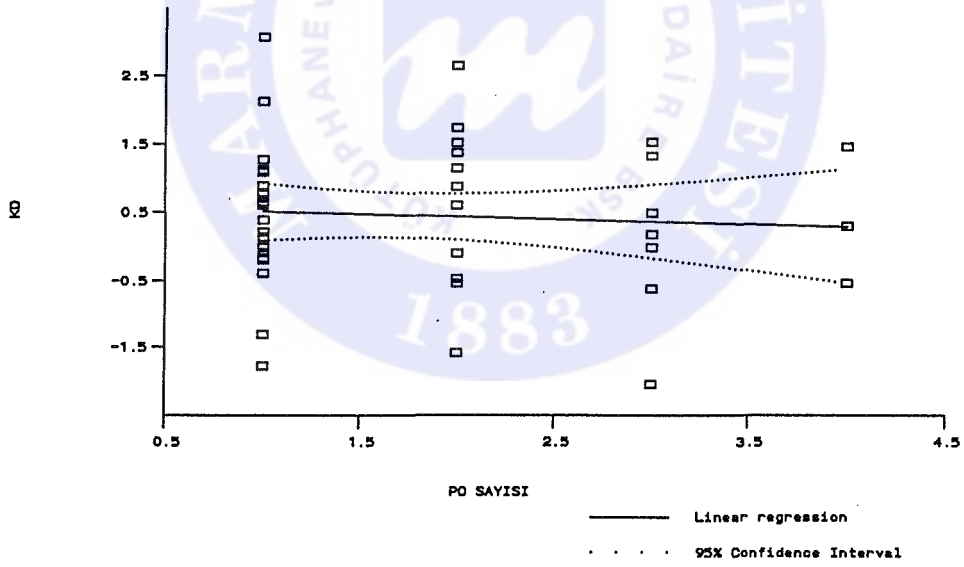
$$r = 0.03496 \quad p = 0.8197$$

Şekil 3: Grup I'deki hastalarda inhale steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.



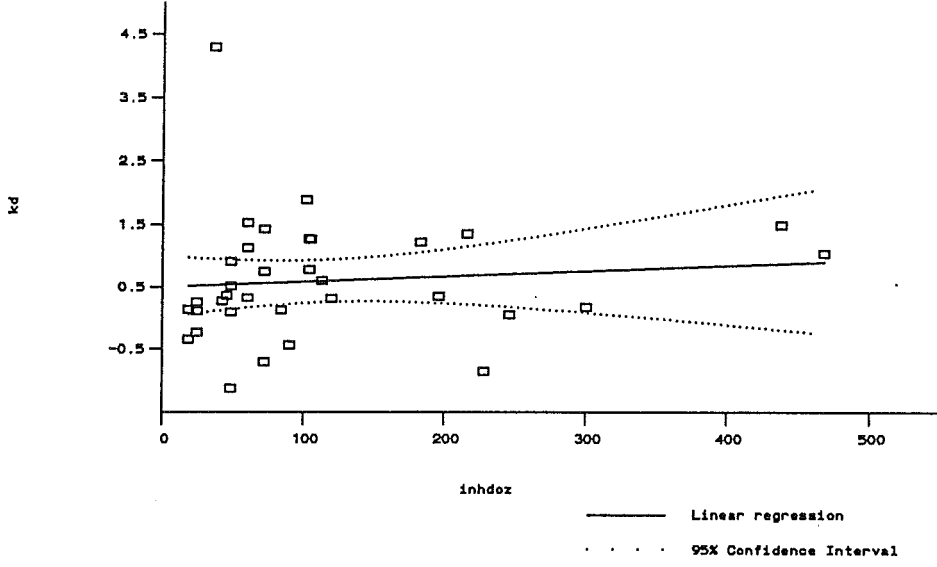
$$r = -0.07481 \quad p = 0.6253$$

Şekil 4: Grup I'deki hastalarda oral steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.

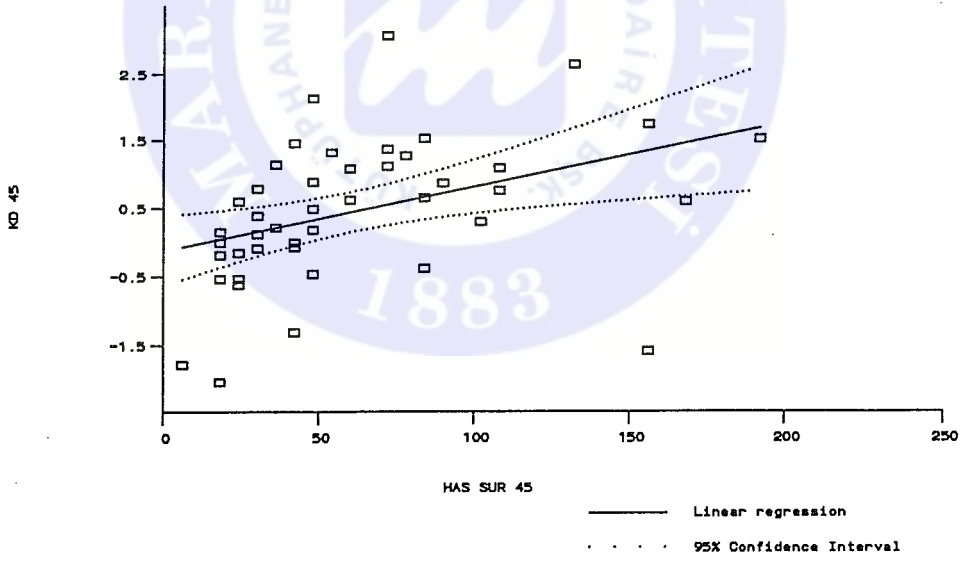


$$r = -0.06436 \quad p = 0.6735$$

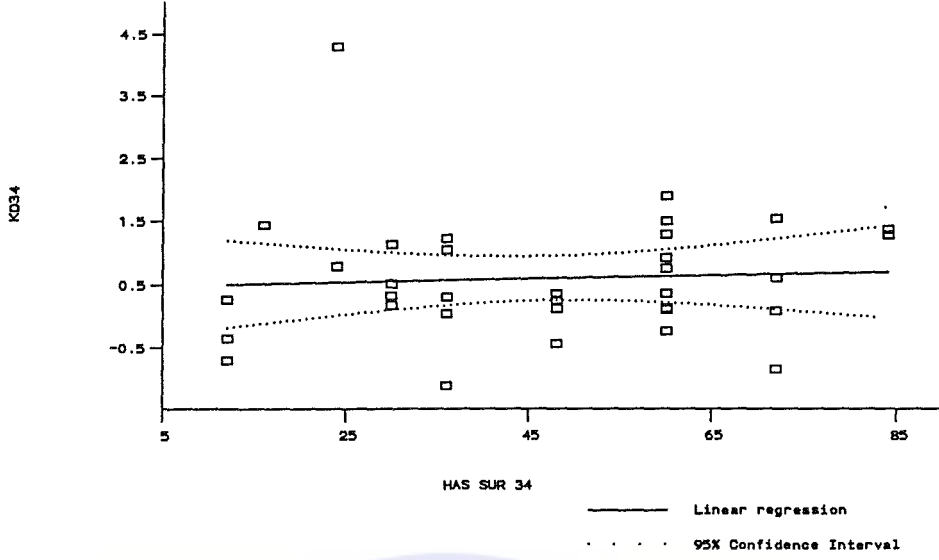
Şekil 5: Grup I'deki hastalarda oral steroid kullanım sayısı ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.



**Şekil 6:** Grup II'deki hastalarda inhale steroid dozu (kümülatif) ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.

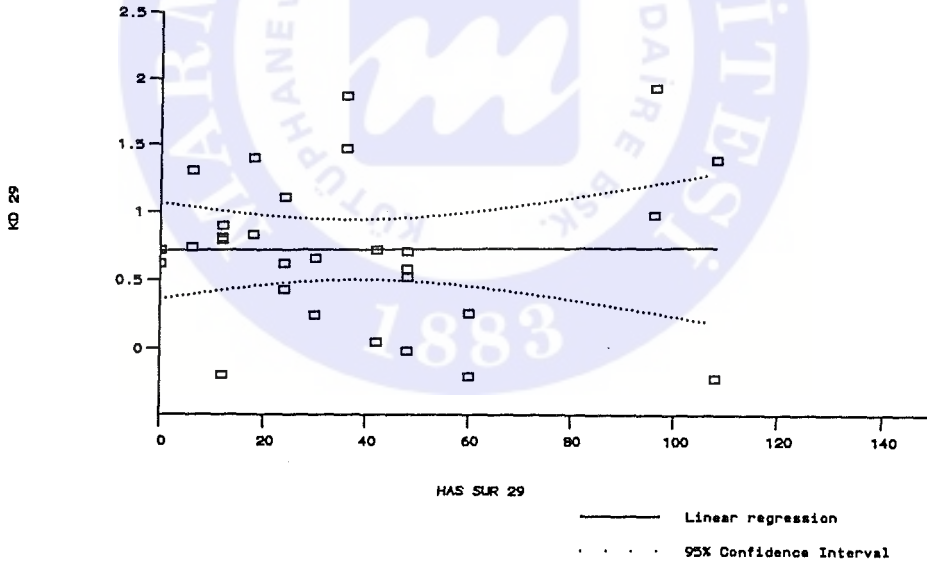


**Şekil 7:** Grup I'deki hastalarda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.



$r = 0.05628$        $p = 0.7519$

Şekil 8: Grup II'deki hastalarda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.



$r = 0.01246$        $p = 0.9488$

Şekil 9: Grup III'deki hastalarda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasındaki bağıntı.

NO	CINS	YAŞ (Yıl)	KEM. DAN (İlk) (gr/cm <sup>2</sup> )	Z-SKOR (İlk)	KEM. DAN (Son) (gr/cm <sup>2</sup> )	Z-SKOR (Son)	ARA SURE (Ay)	INH DOZ (mg) (küm.)	PO DOZ (mg) (küm.)	PO SAYI
28	E	5.5	0.558	0.22	0.572	0.41	9	100	100	1
47	E	6	0.586	0.60	0.591	0	9	126	100	1
55	K	16	1.134	1.37	1.124	1.05	8	156	320	1
68	E	12	0.823	0.76	0.882	-0.92	8	216	240	1
87	K	14	0.891	0.60	0.922	0.5	9	216	480	2
89	E	5	0.689	1.32	0.708	1.6	8	72	108	1
43	E	3	0.515	0.51	0.569	0.37	8	152	240	2
61	E	15	1.056	1.28	1.139	1.96	10	78	240	1
71	E	5.5	0.561	0.27	0.552	0.14	9	108	60	1
21	E	4.5	0.481	0.05	0.388	-1.2	7	102	80	1
24	E	6	0.509	0.43	0.556	1.06	9	120	90	1
39	E	7	0.590	1.47	0.725	1.83	6	84	125	1
13	E	4.5	0.486	0.12	0.48	0.04	8	96		
37	E	4	0.566	-0.01	0.591	0	9	66		
51	K	8	0.567	-1.31	0.472	-0.93	9	156		
54	E	9.5	0.696	0.87	0.712	1.09	8	156		
57	E	7.5	0.684	1.27	0.681	0.67	7	84		
59	K	6.5	0.551	-0.54	0.551	-0.54	7	108		
65	E	13	0.800	-0.39	0.858	-0.01	6	72		
66	E	8.5	0.625	-0.09	0.664	-0.43	8	96		
67	E	12	0.860	2.65	0.851	2.53	8	48		
73	K	5	0.607	0.89	0.683	1.91	9	60		
76	E	7	0.698	1.46	0.695	1.42	7	102		
86	K	5	0.600	0.12	0.621	1.08	6	120		
91	E	9	0.545	-0.62	0.602	0.15	8	102		
93	K	4	0.325	-2.05	0.459	-0.24	9	144		
98	E	4	0.327	1.14	0.515	-0.35	9	84		
102	E	5.5	0.605	0.18	0.587	-0.61	6	54		
3	E	5	0.508	-1.13	0.527	-0.18	9	60		
4	E	7.5	0.598	0.09	0.613	0.3	8	100		
5	E	7	0.580	-0.71	0.619	-0.64	8	110		
9	K	2	0.361	-0.35	0.428	-0.66	6	27		
58	K	8.5	0.775	1.49	0.839	2.36	10	96		
81	K	8.5	0.635	0.60	0.687	1.31	9	108		
97	E	14	0.712	-0.86	0.722	-1.45	8	280		
12	E	4.5	0.530	0.71	0.558	0.22	9	96		
16	K	10.5	0.788	0.90	0.866	1.97	10	60		
19	K	6.5	0.587	0.62	0.63	1.2	8	126		
22	K	11.5	0.863	1.93	0.863	1.93	8	120		
69	K	10	0.652	0.83	0.656	0.32	8	84		
77	K	13	0.833	-0.22	0.994	0.36	8	150		
100	E	4.5	0.531	0.72	0.582	-0.68	9	120		
101	E	7	0.692	0.81	0.732	0.9	10	96		
48	E	7	0.624	1.12	0.65	0.24	8			
60	E	7.5	0.670	1.08	0.673	1.12	8			
98	E	9	0.661	0.39	0.693	-0.04	8			
105	K	7.5	0.587	0.62	0.617	0.35	7			
31	E	7.5	0.614	0.31	0.586	-0.06	8			
63	E	8	0.899	1.53	0.719	1.19	9			
83	E	14	0.880	-0.44	0.897	-0.8	8			
103	E	5.5	0.681	1.89	0.696	2.09	6			
29	K	5	0.596	0.52	1.09	0.77	9			
30	E	15.5	1.030	1.11	0.817	1.3	9			
70	E	5	0.496	0.25	0.474	-1.6	6			

Tablo VII: Çalışmanın ikinci aşamasını oluşturan 54 hastaya ait yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aldıkları inhale steroid dozu, aldıkları oral steroid dozu, birinci ve ikinci kemik dansite ölçümleri, bu ölçümlerin z-skor değerleri.

n	Yaş (Yıl)	Kem.Dan (İlk) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem.Dan (İlk) (z-skor)	Ara Süre (Ay)	Ara Dönem İnh. Doz (mg) (kümülatif)	Kem.Dan (Son) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem.Dan (Son) (z-skor)
8	8.43	0.685	0.787	8.75	106.5	0.735	0.777
	±3.24	± 0.132	± 0.582	± 0.88	± 28.09	± 0.157	± 0.907

**Tablo VII:** Birinci kemik dansite ölçümü yapılan dek hiç steroid kullanmamış ancak I. ve II. kemik dansite ölçümleri arasındaki dönemde sadece inhale steroid kullanmış hastaların, kemik dansite ölçüm sonuçları, kemik dansite z-skor değerleri ve ara dönemde aldıkları inhale steroid dozları.

n	Yaş (Yıl)	Kem.Dan (İlk) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem.Dan (İlk) (z-skor)	Ara Süre (Ay)	Ara Dönem İnh. Doz (mg) (kümülatif)	Kem.Dan (Son) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem.Dan (Son) (z-skor)
31	7.51	0.619	0.294	8.1	102.6	0.656	0.420
	±3.07	± 0.139	± 1.005	± 1.1	± 45.73	± 0.137	± 1.037

**Tablo IX:** Birinci ve II. kemik dansite ölçümleri arasındaki dönemde sadece inhale steroid kullanan hastaların, kemik dansite ölçüm sonuçları, kemik dansite z-skor değerleri ve ara dönemde aldıkları inhale steroid dozları.

n	Yaş (Yıl)	Kem. Dan. (İlk) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem. Dan. (İlk) (z-skor)	Ara Süre (Ay)	Ara Dönem İnh. Doz (mg) (kümülatif)	Ara Dönem Oral Doz (mg) (kümülatif)	Kem. Dan. (Son) (gr/cm <sup>2</sup> )	Kem. Dan. (Son) (z-skor)
12	8.29	0.699	0.740	8.3	127.5	181.9	0.727	0.567
	±4.58	± 0.223	± 0.496	± 1.1	± 48.93	± 125.7	± 0.239	± 0.999

**Tablo X:** Birinci ve II. kemik dansite ölçümleri arasındaki dönemde inhale steroid ve gerektiğinde oral steroid kullanan hastaların, kemik dansite ölçüm sonuçları, kemik dansite z-skor değerleri ve ara dönemde aldıkları inhale ve oral steroid dozları.

## TARTIŞMA

İnhale steroidler birçok ülkede hemen her yaşta astımın koruyucu tedavisinde ilk seçilen ilaç konumuna gelmiştir. Günümüzde astımın en etkili tedavisi olup uzun süreli kullanımda gerek çocuk gerek erişkin astımında iyi kontrol sağladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Profilaksi amacıyla bu ilaçların uzun süre kullanılmaları gerektiğinden, yan etkileri konusunda dikkatli olunması şarttır. İnhale steroidlerin en ciddi ve en merak edilen sistemik yan etkileri, boy uzaması üzerine etkisi, hipofizo-adrenal aks üzerine etkisi ve kemik metabolizması üzerine etkisi olmuştur.

Kemik metabolizması üzerine inhale steroidlerin etkisini inceleyen çalışmalar genel olarak iki bölüme ayrılır. Bu çalışmaların bir kısmı serum ve idrarda kemik doku değişiminin (turnover) göstergeleri olan biyokimyasal işaretleri araştırırken diğer kısmı da kemik dansitesi üzerine etkilerini değerlendirmiştir (48, 54, 58, 59,60).

Bu alanda yapılmış birçok çalışma incelendiğinde çelişkili sonuçlarla karşılaşılır. Araştırmalarda kullanılan deney yöntemleri, incelenen hasta sayısı, oluşturulan kontrol grubu, izlem süresi, ilaç cinsi, kullanılan dozlardaki farklılıklar buna neden olabilir.

Bununla birlikte inhale steroidlerin kemik metabolizması üzerinde oluşturdukları yan etkilerin hangi sıklıkla ve hangi dozda görüldüğü konusunda sağlıklı ve güvenilir bilgileri iyi planlanmış longitudinal çalışmalar sağlayacaktır.

Bu çalışmamız, inhale steroid kullanan astımlı Türk çocuklarında, bu ilaçların kemik dansitesi üzerine etkilerini inceleyen en kapsamlı ve longitudinal ilk çalışmadır.

König ve arkadaşları, çocuklarda 800 µg/gün dozuna dek uygulanan budesonidin kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkilemediğini saptadılar (48). Ali ve arkadaşları, 1800 µg/gün dozunda 4 hafta süreyle uygulanan budesonidin serum alkelen fosfataz düzeyini ve idrarla atılan hidroksiprolin düzeyini etkilemediğini belirlediler (50). Wolthers ve arkadaşları da 800 µg/gün dozunda budesonidin iki haftalık süreyle uygulandığı astımlı çocuklarda serum osteokalsin, serum alkelen fosfataz, idrarda hidroksiprolin/kreatinin, idrarda kalsiyum/kreatinin, serum 25 (OH) D, 1-25 (OH)<sub>2</sub>D değerlerinin değişmediği saptadılar (49). Gene Hoekx ve arkadaşları, 800 µg/gün dozunda budesonid ve beklometazon, 400 µg/gün dozunda flutikazon kullanıldığında total ve kemiğe özgü

alkalen fosfataz, serum osteokalsin, serum PTH, serum 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeylerini ve idrarla hidroksiprolin atılımını etkilemediği gözlemler (55).

Kerstjens ve arkadaşları, 800 µg/gün dozunda beklometazonu 2 ½ yıl boyunca kullanan astımlı hastalarında izlem öncesi ve sonrasında, Propeptid karboksiterminal tip I kollajen (PICP) ile Telopeptid karboksiterminal tip I kollajen (ICTP) düzeyleri arasında bir fark bulamadıklarını bildirdiler (51).

Sorva ve arkadaşları ise, 800 µg/gün dozunda 6 ay süren inhale steroid uygulanan astımlı hastalarda, serum alkalen fosfataz ve kemiğe özgü alkalen fosfataz değerlerinde değişiklik gözlenmezken serum osteokalsin ve PICP düzeylerinde azalma olduğunu saptadılar (54). Birkabaek ve arkadaşları, 800 µg/gün dozunda 14 gün süreyle uygulanan budesonid ve beklometazonu kıyaslayan bir araştırmada, her iki grupta serumda Propeptid karboksiterminal tip I kollajen (PICP) ve Propeptid aminoterminal tip III kollajen (PIIINP) düzeylerinde azalma, idrarda pridinolin (uPYR/cr) ve deoksidridinolin (udPYR/cr) atılımında azalma saptadı. Bu düzey azalmaları beklometazon grubunda daha belirgin bir şekilde gözlemlendi (53). Grove ve arkadaşları, 800-1600 µg/gün dozunda budesonid ile 750-1500 µg/gün dozunda flutikazonu karşılaştıran bir araştırmada, 2 haftalık uygulama süresi sonunda PICP düzeyinde önemli değişiklik olmazken ICTP düzeyinde azalma, PICP/ICTP oranında artma gözlemler. Bu kemik rezorpsiyonunun azaldığını ifade eden beklenmeyen bir sonuçtur (56).

Bu çalışmalarla elde edilmiş, inhale steroidlerin kemik metabolizmasının biyokimyasal işaretleri üzerinde oluşturduğu değişikliklerin, klinik anlam ve önemi, nihai kemik kitlesi üzerine etkisi bugün için tam bilinmemektedir. Bunu belirlemek amacıyla kemik dansite ölçümleri kullanılmaya başlanmıştır. İnhal steroid alan astmatiklerde yapılmış kemik dansite araştırmalarının çoğu kesitsel yapılmış çalışmalardır. Sistemik steroid kullanmaksızın sadece uzun süreli inhale steroid tedavisinin öncesi ve sonrasını kıyaslayan longitudinal çalışmalar hala yoktur.

Packe ve arkadaşları, 1000-2000 µg/gün dozunda ortalama 3 yıl boyunca beklometazon alan astımlıların lumbar vertebralarında kemik yoğunluğunun sağlıklı kontrollere göre yaklaşık % 18 lik bir azalma gösterdiğini bildirdiler (57). Hanania ve arkadaşları ise, 800 µg/gün dozunda 1 yılı aşkın süredir inhale steroid kullanmakta olan

astmatiklerde serum osteokalsin düzeylerinin azaldığı ve DEXA (Dual X-ray absorpsityometry) ile yapılan kemik dansite analizlerinin de paralel bir azalma gösterdiğini belirlediler (58). Boulet ve arkadaşları, bir başka araştırmada en az 800 µg/gün dozunda inhale steroidi 18 ay süre ile alan astımlılarda serum osteokalsin düzeyleri azalmış buldular, ancak kemik dansitelerinde azalma tespit edemediklerini bildirdiler (59). Baraldi ve arkadaşları da lomber vertebra kemik dansitesinin 300-400 µg/gün dozunda 6 ay boyunca beklometazon alan astımlı çocuklarda azalmadığını saptadılar (60). Russell ve arkadaşları, 200-450 µg/gün dozunda 4-60 ay inhale steroid alan astmatik çocuklarda kemik dansitesini sağlıklı çocuklarınkinden farklı bulmadıklarını ve bu dozların çocuklarda güvenle kullanılabileceğini belirlediler (78). Kinberg ve arkadaşları da 600 µg/gün dozunda ortalama 14 ay inhale steroid alan astımlı hastalarda kemik dansitesini sağlıklı normallerden farklı bulmadıklarını bildirdiler (79).

Çalışmamızın birinci aşamasında kesitsel olarak hastaları üç gruba ayırıp kemik dansitelerine baktık. İn hale steroid kullananlar ile steroid kullanmamış olanlar arasında fark olmadığı gibi, inhale steroid ve gereğinde oral steroid kullanan astımlı çocukların kemik dansiteleri ile hiç steroid kullanmamış astımlı çocukların kemik dansiteleri arasında da fark bulamadık. Bu durumda, ortalama 419 µg/gün dozunda ortalama 14.6 aylık sürede inhale steroidin, hatta gereğinde 14.6 aylık sürede ortalama 1.7 kez, 248 mg dozda oral steroid kullanılmasının, astımlı çocuklarda osteopeni/osteoporoz riskini artırmadığını söyleyebiliriz.

König ve arkadaşları, sınırlı sayıda astımlı çocukda serum osteokalsin düzeylerini normallerden daha düşük bularak astım hastalığının kendisinin kemik metabolizmasını baskılayabileceğini bildirdiler(48). Bizim çalışmamızda, Grup II ve III'deki hastalarda astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasında bu yönde bir bağıntı saptayamadık. Grup I deki hastalarda, astım hastalığının süresi ile kemik dansitesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak bu bulgunun yorumunun şu andaki verilerle yapmak güçtür. Bu gruptaki olguların daha uzun hastalık süresine sahip olmaları dolayısıyla yaşlarının daha büyük olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında 54 vakanın kemik dansitelerini longitudinal olarak değerlendirdik. 54 astımlı çocuğun birinci ve ikinci kemik dansiteleri arasında bir fark

bulamadık. İn hale steroidlerin yan etkisinin ortaya çıkması için  $8.1 \pm 1.1$  aylık ara dönem yeterince uzun dönemdir. Ancak bu ilaçların daha uzun dönemde kemik dansitesini etkileyip etkilemediğini belirlemek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Burada ortalama 8.1 aylık ara dönemde,  $448.5 \pm 195$   $\mu\text{g/gün}$  (kümülatif) dozunda inhale steroidin ve gereğinde kullanılan ortalama 1 kez 182 mg dozda oral steroidin kemik dansitesini etkilemediğini söyleyebiliriz.

Bu sonuçların düşük ve orta dozlarda kullanılan inhale steroidlerin etkisini yansıttığını bilmeliyiz. Hemen bütün hastalarımızda bu dozlarda kullandığımız inhale steroidlerle semptomlar kontrol altına alındığından yüksek doz inhale steroid kullanma gereksinimimiz olmadı. Bu nedenle yüksek doz inhale steroidlerin kemik dansitesi üzerine etkisini değerlendiremedik.

Hastalarımızda, inhale steroidin 8.1 aylık sürede,  $448.5 \pm 195$   $\mu\text{g/gün}$  dozunda uygulanmasının, hatta gereğinde ortalama 1 kez 182 mg dozda oral steroidin kullanılmasının kemik dansitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiş olsa da, daha uzun süreli longitudinal çalışmaların sonuçları alınana dek, inhale steroid kullanan hastalarda kemik dansitelerinin periyodik olarak izlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

## ÖZET

Astımlı çocuklarda inhale steroid tedavisinin kemik dansitesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere planlanan bu çalışma iki aşamalı olarak gerçekleştirildi.

İlk aşamada Marmara Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Allerji-İmmunoloji polikliniğinin izleminde olan 108 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların hepsi astım tanısına sahipti. Bu hastaların 65' i erkek 43' ü kız idi. Yaşları 2 yaş ila 16 yaş ( ort: 7,7 yaş ) arasında idi.

Olgular üç gruba ayrılarak incelendi. I. Grubu ( 28 E, 17 K ) orta şiddetde astıma sahip olan, sürekli inhale steroid kullanan, atak dönemlerinde kısa süreli ( 3-5 gün ) 1-2 mg/kg/gün dozunda oral steroid almış olan 45 hasta oluşturdu. Bu hastalar 14.6 aylık sürede,  $176.9 \pm 125.59$  mg'lık inhale steroid (kümülatif), ortalama 1.7 kez 248 mg'lık oral steroid (kümülatif) kullanmışlardı. II. Grubu( 22 E, 12 K ) orta şiddetde astıma sahip olan, sürekli inhale steroid kullanan, kemik dansitesi ölçümü yapılamayan sistemik steroid tedavisi almamış olan 34 hasta oluşturdu. Bu hastalar 14.3 aylık sürede  $115.1 \pm 111.3$  mg'lık inhale steroid (kümülatif) kullanmışlardı. III. Grubu ise ( 15 E, 14 K ) hafif-orta şiddetde astıma sahip olan, tedavilerinde inhale steroid ve/veya sistemik steroid kullanmamış olan 29 hasta oluşturdu. Her üç grubu oluşturan hastalar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında, grupların benzer ve kıyaslanabilir olduğu belirlendi (ANOVA  $p = 0.93$  Ki-kare  $p = 0.66$ ).

Bu astımlı çocukların kesitsel olarak, Dual X-ray absorpsiyometri (DEXA) metodu ile kemik dansiteleri ölçüldü. Ölçümler, glukokortikoidlerin yüksek dozlarına en duyarlı bölge olan trabeküler kemik vertebraların  $L_2-L_4$  bölgesinden yapıldı. Elde edilen ölçüm sonuçları sağlıklı çocuklarda yaş ve cinsiyete göre normal değerler kullanılarak z-skor şekline dönüştürüldü. I. Grubun ortalama kemik dansitesi  $0.672 \pm 0.198$  gr/cm<sup>2</sup> iken, bu değer II. Grupda  $0.620 \pm 0.184$  gr/cm<sup>2</sup> III. Grupda ise  $0.636 \pm 0.196$  gr/cm<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu kemik dansitesi sonuçlarının z-skora dönüştürülmüş değerleri, I. Grupda  $0.4535 \pm 1.063$ , II. Grupda  $0.5961 \pm 0.9799$ , III. Grupda  $0.7248 \pm 0.5694$  idi. Bu değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. (ANOVA  $p = 0.4652$ )

Çalışmanın ikinci aşamasında kemik dansitesi ölçülen hastalaradan 54'ünde ortalama  $8.1 \pm 1.1$  aylık izlem süresinden sonra ikinci kez kemik dansiteleri ölçüldü. Bu 54 olgunun I. ve II. kemik dansiteleri birbiriyle kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı. (Paired-t testi  $p = 0.7091$ ) 31 olgu ara dönemde  $102.6 \pm 45.75$  mg inhale steroid (kümülatif) kullanmıştı. Bu hastaların birinci ve ikinci kemik dansiteleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. (Paired-t testi  $p = 0.3421$ ). 12 olgu ara dönemde  $127.5 \pm 48.9$  mg inhale steroid (kümülatif) ve ortalama 1 kez 182 mg oral steroid (kümülatif) kullanmıştı. Bu hastaların birinci ve ikinci kemik dansiteleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. (Paired-t testi  $p = 0.4194$ ).

Bu durumda, ortalama  $419 \mu\text{g/gün}$  dozunda ortalama 14.6 aylık sürede inhale steroidin, hatta gereğinde 14.6 aylık sürede ortalama 1.7 kez, 248 mg dozda oral steroid kullanılmasının, astımlı çocuklarda osteopeni/osteoporoz riskini artırmadığını söyleyebiliriz. Her ne kadar bu süre ve bu dozlarda steroid kullanılmasının kemik dansitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiş olsa da çok daha uzun süreli longitudinal çalışmaların sonuçları alınana dek, inhale steroid kullanan hastalarda kemik dansitelerinin periyodik olarak izlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Check WA, Kaliner MA: Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivatives used for asthma therapy. *Am Rev Resp Dis* 141: 44-51, 1990.
- 2- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Clin Exp Allergy* 22 (Supplement 1:1-72), 1992
- 3- Haahtela T, Jarvinen M, Kava T: Comparison of terbutaline with an inhaled steroid in newly detected asthma. *N Eng J Med* 325: 388-92,1991.
- 4- Toogood JH: High dose inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immun* 83: 528-36, 1989.
- 5- Dahl R, Pedersen B, Hagglof B: Nocturnal asthma; effect of treatment with oral sustained release terbutaline, inhaled budesonide and two in combination. *J Allergy Clin Immun* 83: 811-15, 1989.
- 6- Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE: Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Resp Dis* 143:1317-1321, 1991.
- 7-Juniper EF, Kline PA, Hargreave FE: Reduction of budesonide after a year of increased use; a randomized controlled trial to evaluate whether improvement in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immun* 87: 483-89, 1991
- 8- Pedersen S, Agertoft L: Effect of long-term budesonide treatment on growth, weight and lung function in children with asthma. *Am Rev Resp Dis* 147: A265, 1993.
- 9- Henriksen JM: Effect of inhalation of corticosteroids on exercise-induced asthma; randomized double-blind crossover study of budesonide in asthmatic children: *Br Med J* 291: 248-49, 1985.
- 10- Ernst P, Spitzer WD, et al: Risk of fatal and near-fatal asthma in relation of inhaled corticosteroid use. *JAMA* 268: 3462-64, 1992.
- 11- Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA: Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronkoalveolar lavage. *Am Rev Resp Dis* 142: 91-99, 1990.

- 12- Laitinen LA, Haahtela T: Comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of a  $\beta$ 2-agonist, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma. *J Allergy Clin Immun* 90: 32-42, 1992.
- 13- Barnes PJ, Pedersen S: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Resp Dis* 148: 1-26, 1993.
- 14- Borish L, Mascali JJ, Dishuck J, et al: Detection alveolar macrophage-derived IL 1 $\beta$  in asthma; Inhibition with corticosteroids. *J Immunol* 149: 3078-82, 1992.
- 15- Wallen N, Kita H, Weiller D, et al: Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol* 147: 3490-95, 1991.
- 16- Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples LA: Sputum and blood eosinophil during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med* 75: 929-36, 1983.
- 17- Evans PM, Fuller RW, et al: Effect of corticosteroids on peripheral eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immun* 91:6449, 1992.
- 18- Schleimer RP: Glucocorticoids; their mechanisms of action and use in allergic diseases. In: *Allergy Principles and Practise* eds. Middleton JR, p: 904-909,1993.
- 19-Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM et al: Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. *Am Rev Resp Dis* 145: 699-74, 1992.
- 20- Boschetto P, Rogers DF, Barnes PJ: Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. *Am Rev Resp Dis* 143: 605-609, 1991.
- 21- Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, et al: Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Resp Dis* 147: 1557-61,1993.
- 22- Kwon OJ, Collins PD, et al: Glucocorticoid inhibition of TNF- $\alpha$ --induced IL-8 gene expression in human primary cultured epithelial cells (abstract). *Am Rev Resp Dis* 147: A752, 1993.
- 23- Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, et al: Direct action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Resp Dis* 141: 1044-9, 1990.

- 24- Mac JCV, Addock I, Barnes PJ: Dexamethasone increase  $\beta$ 2-adrenoreceptor gene expression in human lung (abstract). *Am Rev Resp Dis* 145: A834, 1992.
- 25- Adinoff AD, Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Eng J Med* 309: 265-68, 1983.
- 26- Seeman E, Wagner HW, Offord KP, et al: Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 69:1302-309, 1982.
- 27- Gennari C: Glucocorticoids and bone. In; Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research*. p.213-32, 1985.
- 28- Wolthers OD, Petersen S: Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Ped Pulmonol* 16:341-46, 1993.
- 29- Joseph JC: Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Hosp Pharm* 51: 188-197, 1994.
- 30- Wong GL: Basal activities and hormone responsiveness of osteoclast-like and osteoblast-like bone cells are regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 254: 6337-40, 1989.
- 31- Lukert BP, Stanbury SW, Mawer EB: Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. *Endocrinology* 93:718-22, 1983.
- 32- Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, et al: The effect of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner.* 4:105-113, 1988.
- 33- Frieberg JM, Kinsella J, Sacktor B: Glucocorticoids increase the  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  exchange and decrease the  $\text{Na}^+$  gradient-dependent phosphate uptake systems in renal brush border membrane vesicles. *Proc Natl Acad Sci* 79: 4932-36, 1982.
- 34- Heersche JN, Jez DH, et al: Regulation of hormone responsiveness of bone in vitro by corticosteroids, PTH,  $\text{PGE}_2$  and calcitonin. In; Talmage RV, eds. *Hormonal Control of Calcium Metabolism*. 157-162, 1981.
- 35- Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S: Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 774-79, 1975.

- 36- Morrison D, Capewell S, et al: Testosterone levels during systemic and inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 88: 659-663, 1994.
- 37- Seeman E, Kumar R, et al: Production, degradation and circulating levels of vitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest* 66: 664-69, 1980.
- 38- Baron R, Magee S, et al: Estimation of trabecular bone resorption by histomorphometry. In; Frame B. eds. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. p. 191-95, 1983.
- 39- Chyun YS, Raisz LG: Opposing effects of prostaglandin E2 and cortisol in bone growth in organ culture. *Clin Res* 30: A387, 1982.
- 40- Verbruggen LA, Greene RM: Inhibition of collagen and sulfated glycosaminoglycan synthesis in neonatal mouse dermal fibroblasts by corticosterone. *Biochem Pharmacol* 30: 3285-89, 1981.
- 41- Unterman TG, Phillips LS: Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 618-26, 1985.
- 42- Askari A, Vignos PJ, et al: Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 61: 485-492, 1976.
- 43- Nicola A, Hanania MD et al: Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 98: 196-208, 1995.
- 44- Hodsman AB, Toogood JH, Jennigs B, et al: Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 530-40, 1991.
- 45- Toogood JH, Crilly RG, Jones G, et al: Effect of High-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Resp Dis* 138: 57-61, 1988.
- 46- Leech JA, Hodder RV, et al: Effects of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Resp Dis* 148: 113-115, 1993.
- 47- Pavord I, Knox A: Pharmacokinetic optimization of inhaled steroid therapy in asthma. *Clin Pharmacokinet* 25: 126-135, 1993.
- 48- König P, Hillman L, Cervantes CI: Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 122: 219-26, 1993.

- 49- Wolthers OD, Petersen S: Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Ped Pulmonol* 16:341-46, 1993.
- 50- Ali NJ, Capewell S, Ward MJ: Bone turnover during inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 46 (3): 160-164, 1991.
- 51- Kerstjens HA, Postma DS, et al: Effect of short-term and long-term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airway obstruction. *Thorax* 49 (7): 652-56, 1994.
- 52- Toogood JH, Jennings B, et al: Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immun* 88: 572-80, 1991.
- 53- Birkabaek NH, Esberg G, Andersen K, et al: Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 73: 524-27, 1995.
- 54- Sorva R, Turpeinen M, et al: Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immun* 90: 808-15, 1992.
- 55- Hoekx JC, Hedlin G, et al: Fluticasone propionate compared with budesonide; a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage 400 µg-day. *Eur Respir J* 9: 2263-2272, 1996.
- 56- Grove A, McFarlane LC, et al: Effects of short-term exposure to high-dose inhaled corticosteroids on novel markers of bone metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 50: 275-77, 1996.
- 57- Packe GE, Douglas JG, et al: Bone density in asthmatic patients taking high-dose inhaled beclomethasone and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 47: 414-17, 1992.
- 58- Hanania NA, Chapman KR, et al: Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immun* 96: 571-79, 1995.
- 59- Boulet LP, Giguera MC, et al: Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immun* 94: 796-803, 1994.

- 60-Baraldi E, Bollini MC, et al: Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children; a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 7: 710-14, 1994.
- 61- Rodan GA, Rodan SB: Expression of the osteoblast phenotype. In; Peck WH, eds. *Bone and Mineral Research annual 2*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984.
- 62- Kruse K, Kracht U: Evaluation of serum osteocalcine as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 145: 27-33, 1986.
- 63- Kushida K, Takahashi M, et al: Comparison of markers for bone formation in premenopausal and postmenopausal women, and in osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2447-2450, 1995.
- 64- Plebani M, Bernardi D, et al: New and traditional serum markers of bone metabolism. *Clin Biochem* 29: 67-72, 1996.
- 65- Hodkinson A, Thomson T: Measurement of fasting urinary hydroxyproline/creatinine ratio in normal adults and its variation with age and sex. *J Clin Pathol* 35: 807-811, 1982.
- 66- Nordin BEC, Horsman A, Aaron J: Diagnostic procedures. In; Nordin BEC, eds. *Calcium, phosphate and magnesium metabolism*. 1976.
- 67- Delmas PD, Schlemmer A, et al: Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 6:639-644, 1991.
- 68- McFarland W: Evaluation of bone density from roentgenograms. *Science* 119: 810, 1955.
- 69- Andersen J: Assessment of bone mineral content and bone mass by non-invasive radiologic methods. *Acta Radiol* 27: 609-617, 1986.
- 70- Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ: Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 324: 1105, 1991.
- 71- Wahner HW: Measurements of bone mass and bone density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:995, 1989.
- 72- Orwoll ES, Oviatt SK, et al: Longitudinal precision of dual energy X-ray absorptiometry in a multicenter study. *J Bone Miner Res* 6:191-97, 1991.

- 73- Wendt B: Diagnosis of osteoporosis with ultrasound densitometry of the calcaneus. Radiologe 36: 58-63. 1996.
- 74- Steiger P, Block JE, et al: Spinal bone mineral density measured with quantitative CT; effect of region of interest, vertebral level and technique. Radiology 175: 537, 1990.
- 75- Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al: Bone mass in healthy children; measurement with quantitative DXA. Radiology 179: 735-38, 1991.
- 76- Tümer L, Hasanoğlu A, Karaçalı Ş: Türk çocuklarında vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi.
- 77- Dawson-Saunders B, Trapp RG: Basic and clinical biostatistics. p: 64-81, Appleton & Lange, 1990.
- 78- Russell JH, Janice AD, James P, et al: Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. Pediatr Pulmonol 20:189-192, 1995.
- 79- Kinberg KA, Russell JH, et al: Bone mineral density in normal and asthmatic children. J Allergy Clin Immun 94:490-497, 1994

