

Astımlı Çocuklarda İnhaled Budesonid Tedavisinin Kemik Dansitesi Üzerine Etkisi

*Serdar YILMAZ, **Gülnur TOKUÇ, *Sedat ÖKTEM, *Nadir GİRİT

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Çocuk Kliniği

*Uzman Dr, ** Kinik Şefi, Doç. Dr

Yazışma Adresi: Dr. Sedat Öktem, Merdivenköy Mah. Merdivenköy Yolu Sok. Birler Apt. No:41/25
Göztepe Kadıköy/İstanbul

Tel: 0216-5650646 **E-posta:** sedatoktem@hotmail.com

(Bu çalışma, 1. Uludağ Pediatri Kış Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.)

ÖZET

(Astımlı Çocuklarda İnhaled Budesonid Tedavisinin Kemik Dansitesi Üzerine Etkisi)

Amaç: Astımlı çocuklarda inhale budesonid'in kemik dansitesi ve kemik metabolizması üzerine olan etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Prospektif çalışmamıza, polikliniğimizde astım tanısı ile izlenen 5-14 yaşlar arasındaki çocuklardan 126'sı dahil edildi. Hastalar 6 aydan uzun süre inhale budesonid alan 86 astımlı çocuk (Grup I); ve inhale steroid kullanmayan 40 astımlı çocuk (Grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların serum Ca, P, ALP ve kemik dansitesi ölçüldü.

Bulgular: Çalışılan 2 grubun serum kalsiyum değerleri sırasıyla 9.20.7; 9.70.5 mg/dl, fosfor değerleri 4.21.1; 4.60.8 mg/dl, alkalen fosfataz değerleri 415108; 402112 U/L, kemik dansite değerleri 0.89 0.09; 0.88 0.07 g/cm² idi. İki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ortalama 256102 mcg/gün ve 17.811 ay süre ile kullanılan budesonidin kemik dansitesi üzerine olumsuz etkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Astım, çocuk, inhale steroid, kemik dansitesi

SUMMARY

(Effect Of Inhaled Budesonide Treatment On Bone Density In Children With Asthma)

Objective: To asses the effect of inhaled budesonide on the bone density and bone metabolism in children with asthma.

Material and Methods: Prospective study was conducted in 126 children with asthma aged 5 to 14 years, selected from the pediatric outpatient clinic. Two study group were assembled: 86 asthmatic children treated with inhaled budesonide for over 6 months (Group I); and 40 asthmatic children not treated with inhaled corticosteroids (Group II). Serum Ca, P, ALP and bone density was measured.

Results: In these two groups studied (I and II) calcium serum levels were 9.20.7; 9.70.5 mg/dl, respectively; phosphorus levels were 4.21.1; 4.60.8 mg/dl, alkaline phosphatase levels were 415108; 402112 U/L, bone density levels were 0.89 0.09; 0.88 0.07 g/cm², respectively. No statistically significant differences were observed between the two groups.

Conclusion: There is no evidence in our study that inhaled budesonide mean 256102 mcg/day and 17.8±11 month duration has an adverse effect on bone density.

Keywords: asthma, child, inhaled steroids, bone density

GİRİŞ

Alerjik inflamasyonun astım patogenezinde önemi anlaşıldıktan sonra inflamasyonu ortadan kaldırmak ve önlemek tedavide asıl amaç haline gelmiştir. Bu amaçla verilen sistemik steroidlerin yan etkileri nedeni ile kullanımı kısıtlanmış, inhale steroidler ise çok yaygın kullanılmalarına rağmen kaygıları tam olarak giderememiştir. Kaygı oluşturan konuların en önemlilerinden biri inhale steroidlerin kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkileridir. İnhaled

steroidlerin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genel olarak iki bölüme ayrılır. Bu çalışmaların bir kısmı serum ve idrarda kemik doku değişiminin göstergeleri olan biyokimyasal işaretleri araştırırken, bir kısmı radyolojik, bir kısmı da dansitometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir (1,2,3,4,5). Biyokimyasal parametre olarak kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kalsitonin ve osteokalsin'in kan düzeyine bakılabilir. Serum kollajen

turnoverinin göstergeleri olan propeptidkarboksiterminal-tip 1 kollajen (PICP), propeptitaminoterminal-tip 1 kollajen (PINP), propeptidkarboksiterminal-tip 3 kollajen (PIIICP), propeptitaminoterminal-tip 3 kollajen (PIIINP) kemik sentezinin azaldığı durumlarda, bu maddelerin serum düzeyleri de azalır (4,8). İdrarla atılan kalsiyum, hidroksiprolin, pridinolinler ve serum telopeptidkarboksiterminal-tip 1 kollajen (ICTP) düzeyi kemik rezorpsiyonunu yansıtır. Kemik rezorpsiyonu arttığında bu parametrelerin düzeyi artar (6,7,8).

Radyolojik olarak; konvansiyonel grafiler, kantitatif bilgisayarlı tomografi, tüm vücut sintigrafisi, ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu yöntemlerden ultrasonografi, iyonize radyasyon içermemesi, kemik kitlesi ve yoğunluğu yanı sıra yapısı hakkında bilgi vermesi nedeniyle kullanılabilir bir yöntemdir. Diğer çalışmalarda radyasyon verilmesi, hata payının yüksek olması ve pratik olmamaları nedeniyle çocuklarda tercih edilmemektedir (9,10,11). Bu nedenle inhale steroidlerin kemik dansitesi üzerine olan etkilerini değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Polikliniğimizde astım tanısı ile takip edilen 5-14 yaş arasındaki 126 hasta çalışmaya alındı. Hastalar inhale steroidlerin etkilerini değerlendirmek için iki gruba ayrıldılar. Her iki gruptaki hastalar son altı ay içinde hiç sistemik steroid kullanmamışlardı. Grup I'deki hastalar hafif persistan, orta yada ağır şiddetli astım hastaları olup hastalıklarının şiddetine göre 100-800 mcg (ortalama 256 102 mcg) en az 6 ay inhale budesonid ve gerektiğinde inhale B2 agonist kullanan hastalardı. Grup II'deki hastalar ise hafif intermittan astım hastaları olup inhale yada sistemik steroid kullanmayan gerektiğinde inhale B2 agonist kullanan hastalardı.

Biyokimyasal parametre olarak hastaların serumlarında kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz bakıldı.

Tüm hastalara "Lunar DPX" dansitometri cihazı kullanarak "Dual Energy X-ray Absorbciometry (DEXA)" yöntemi ile tüm vücut kemik dansitesi ölçümü yapıldı.

Elde edilen ölçüm sonuçları sağlıklı yaş ve cinsiyete göre normal değerler kullanılarak Z-skoru şekline dönüştürüldü. Veriler Graphpad Prisma V.3 paket programı ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar ve ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle ilişkileri Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Z-skor; şu şekilde hesaplandı: $Z\text{-skor} = (\text{Hastanın kemik dansitesi} - \text{Aynı yaş ve cinsiyet grubunda olan sağlıklı çocuğun kemik dansitesi}) / SD$ (SD: Aynı yaş ve cinsiyet grubu için standart sapma)

BULGULAR

Grup I'deki hastaların 43'ü (% 50) erkek, 43'ü (% 50) kız idi. Grup II'deki hastaların 23'ü (%57.5) erkek, 17'si (% 42.5)kız idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu ($p > 0.05$) (**Tablo I**).

Grup I ve II yaş ortalamaları sırasıyla 9.00 2.81 ve 8.48 2.32 olup gruplar arasında yaş açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo I**).

Grup I, II kemik dansiteleri ve Z skorları sırasıyla 0.89 0.09, 0.88 0.07 ve 0.33 0.65, 0.40 0.68 olup, gruplar arasında kemik dansiteleri ve Z skorları açısından fark yoktu ($p > 0.05$) (**Tablo I**).

Tablo I. Grupların Yaş, Cins, Kemik Dansite Z Skor, Kalsiyum, Fosfor, Alkalen Fosfataz Değerleri

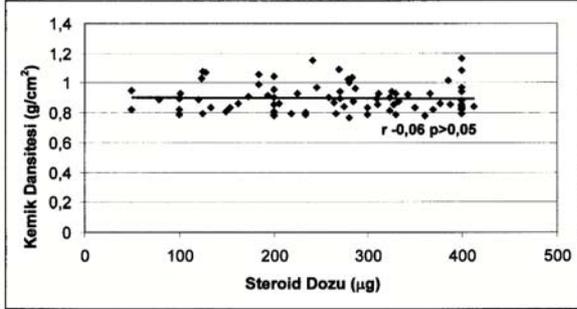
	Grup 1	Grup 2	P
Yaş (yıl)	9.00 ±2.81	8.48 ±2.32	> 0.05
Kemik dansitesi (g/cm ²)	0.89±0.09	0.88 ±0.07	> 0.05
Z skor	0.33±0.65	0.40±0.68	> 0.05
Erkek43	(% 50)	23 (% 57.5)	> 0.05
Kız43	(% 50)	17 (% 42.5)	> 0.05
Kalsiyum(mg/dl)	9. 2 ±0. 7	9. 7 ±0. 5	> 0.05
Fosfor (mg/dl)	4.2 ±1.1	4.6 ±0.8	> 0.05
Alkalen Fosfataz (U/L)	415 ±108	402 ±112	> 0.05

Grup I serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri sırasıyla 9.20.7, 4.21.1, 415108 iken grup II serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri sırasıyla 9.70.5, 4.60.8, 402112 idi.

Gruplar arasında serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo I**)

Grup 1'deki hastalar ortalama günlük 256 102 mcg ve 17.8 11 ay süre ile budesonid kullanmışlardır. Bu hastalarda steroid dozu ve kullanım süreleri ile kemik dansitesi arasında bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$)(**Grafik 1**).

Grafik 1. Kullanılan İnhalen Steroid Dozu İle Kemik Dansitesi Arasındaki İlişki



Ayrıca steroid dozu ve kullanım süreleri ile Z skorlarına arasında da bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İnhale steroidler birçok ülkede hemen her yaşta astım tedavisinde ilk seçilen ilaç konumuna gelmiştir. Ancak uzun süre kullanılmaları gerektiğinden yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır. İnhalen steroidlerin en ciddi ve merak edilen yan etkileri boy uzaması, hipofiz-adrenal aks ve kemik metabolizması üzerine etkileridir.

Klinikte çocuk ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan dansitometri sistemleri şunlardır;

1. Single photon absorptiometry
 - a. Single photon absorptiometry (SPA)
 - b. Single photon X-ray absorptiometry (SXA)
2. Dual energy absorptiometry
 - a. Dual photon absorptiometry (DPA)
 - b. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)

SPA, vertebraların incelenmesine uygun bir yöntem olmadığı ve inceleme zamanı uzun olduğu için çocuklarda tercih edilmemelidir. Son yıllarda gama-radyasyon kullanılan DPA'nın yerini x-ray kullanılan DEXA almıştır. Alınan radyasyon miktarının az olması (1mRem'den az, bir akciğer grafisi ile alınan dozun 1/10'u) ve daha güvenilir sonuç vermesi sebebiyle tercih edilmektedir (9,12). Çalışmamız da bu yöntemin kullanıldığı cihazla kemik dansite ölçümleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroidlerin 200-400 mcg dozlarında çocuklar için güvenli

olduğu sistemik yan etkilerinin olmadığı belirtilmiştir. Bir çalışmada 300 mcg inhale budesonid alan astımlı çocuklar, inhale steroid almayan astımlı çocuklar ve astımlı olmayan çocuklarla karşılaştırılmış. Serum kalsiyum, osteokalsin ve kemik dansitometri sonuçları benzer bulunmuş (13). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da serum alkalin fosfataz, parathormon, ICTP değerleri ve üriner kalsiyum atılımı açısından inhale steroid kullanan astımlı çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında bir fark saptanmamış (14). Bizim çalışmamızda inhale steroid kullanmayan ve kullanan hastalar arasında serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz değerleri açısından fark saptanmamıştır. Kemik dansiteleri ölçülerek yapılan bir çalışmada 3-6 yıl süre ile ortalama 504 mcg/gün budesonid alan 157 astımlı hastanın, hiç inhale steroid almamış 111 astımlı hasta karşılaştırılmış, 2 grup arasında kemik dansitesi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (15). Bir başka çalışmada Russel ve ark. 200-450 mcg/gün dozunda 4-60 ay inhale steroid alan astımlı çocuklarda kemik dansitesinin sağlıklı çocuklardakinden farklı olmadığını ve bu dozların çocuklarda güvenle kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (16). Türkiye'de yapılan bir çalışmada astımlı çocuklardan bir gruba günlük 419±154 mcg budesonid ortalama 13±9.8 ay süre ile verilmiş, kemik dansitesinde inhale steroid kullanmayan grupla bir fark görülmemiş (18). Budesonid, flutikazon propionat ve inhale steroid kullanmayan astımlı çocukların karşılaştırıldığı Türkiye'de yapılan bir çalışmada kemik dansitesi ve diğer yan etkiler açısından fark saptanmamış (19). İnhalen steroid dozu günlük 800 mcg üzerine çıktığında ise serum osteokalsin düzeylerinin ve kemik dansitesinin azaldığı gösterilmiştir (3, 19). Bizim çalışmamızda da 256 102 mcg ve 17.8 11 ay süre ile inhale budesonid kullanan hastalarda kemik dansitesi açısından inhale steroid kullanmayan gruplar arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

SONUÇ

Günlük inhale steroid dozu 800 mcg' ı mümkün olduğunca aşılmalı, yüksek doz inhale steroid kullanan hastaların kemik dansiteleri mutlaka yakından izlenmelidir. Günlük 800 mcg'dan daha düşük doz inhale steroid kullanan çocuklarda kemik mineral dansitesi üzerine olumsuz etkiler saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. König P, Hillman LC, Cervente CI. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-26.
2. 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* 1994; 94:796-803.
3. Hanania NA, Chapman KR, et al. Dose related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immun* 1996; 96:571-79.
4. Baraldi E, Bollini MC, et al. Effects of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children; a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994; 7:710-4.
5. Sorva R, Turpelnen M, et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immun* 1992; 90:808-15.
6. Kannisto S, Korppi M, Arikoski P, et al. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res* 2002; 52:258-62.
7. Plebani M, Bernardi D, et al. New and traditional serum markers of bone metabolism. *Clin Biochem* 1996; 29:67-72.
8. Hodkinson A, Thomson T. Measurement of fasting urinary hydroxyproline /creatinine ratio in normal adults and its variation with age and sex. *J Clin Pathol* 1982; 35:807-11.
9. Kanis JA. Assessment of bone mass and osteoporosis. *Osteoporosis. Revised edition. London* 1995; 114-147.
10. Blake GM, Fogelman I. Bone Densitometry, X-ray and Quantitative Ultrasound. In: Geusens P (ed). *Osteoporosis in clinical practice. London* 1998;41-48.
11. Geusens P. Dual Energy X-ray Absorptiometry in Daily Clinical Practice. In: Geusens P (ed). *Osteoporosis in clinical practice. London* 1998;59-65.
12. Cooper C. Rational and clinical indications for bone density measurement. *Osteopor Int Suppl* 1996;2:56-8.
13. Paoli VM, Gomez EM, Valeri E, Salinas R, Bellabarba GA. Effect of budesonide on bone density and metabolism in asthmatic children. *Salud Publica Mex.* 2000; 42(4): 309-14.
14. Biochemical markers of bone metabolism and calciuria with inhaled budesonide therapy. Akil I, Yuksel H, Urk V, Var A, Onur E. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(5):511-5.
15. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with treatment asthma receiving long term with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care* 1998; 157:178-183.
16. Russel JH, Janice AD, James P, et al. Crosssectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:189-192.
17. Bahçeciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, Barlan IB, Basoran MM. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. 2002;39(2):151-7.
18. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yılmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. 2005;33(4):204-9.
19. Packe GE, Douglas JG, et al. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone and intermittent systemic steroids. *Thorax* 1992;47:414-7.