

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PEMFİGUS VULGARİS
HASTALARINDA OSTEOPOROZ
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya UÇMAK

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet HARMAN**

DIYARBAKIR-2009

ÖNSÖZ

Pemfigus vulgaris deri ve mukozaları tutan, nedeni bilinmeyen, kronik, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir. Dermatolojinin mortalite ile sonuçlanabilen önemli hastalıklarından birisidir. Mortalite genellikle hastalığa ve/veya tedavi komplikasyonlarına bağlıdır.

Sistemik steroidler tedavinin temelini oluştururlar. Pemfigus vulgarisin tedavisinde sistemik steroidlerin kullanılmasından sonra mortalite önemli oranda azalmıştır. Bununla birlikte bu hastalarda glukokortikoidlerin birçok sistem üzerine önemli yan etkileri vardır. En önemli yan etkilerinden biri olan osteoporoz; hem yüksek mortalite ve morbiditesi, hem de önlenabilir olması nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır.

Bu çalışmada sistemik kortikosteroid tedavisi alan pemfigus hastalarında osteoporoz sıklığı değerlendirildi.

Dermatoloji eğitimim süresince ve tez çalışmamda değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyen hocalarım başta Prof. Dr. Mehmet HARMAN olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Sema AYTEKİN ve Prof. Dr. Sedat AKDENİZ'e minnettarım. Bu çalışmadaki tüm verilerin istatistiksel değerlendirmesinde bana destek olan Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yusuf ÇELİK'e, osteoporoz açısından yapılan değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Alparslan TUZCU'ya ve Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Veysi AKPOLAT'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline teşekkür ederim.

Her türlü desteklerinden dolayı eşim Feyzullah, oğlum Ahmet Taha ve kızım Elif Sena'ya, ayrıca tüm eğitimim süresince manevi ve maddi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-36
HASTALAR VE YÖNTEM.....	37-38
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
BULGULAR.....	40-45
TARTIŞMA	46-53
SONUÇ.....	54
ÖZET.....	55-56
SUMMARY.....	57-58
KAYNAKLAR.....	59-71
EKLER	72

GİRİŞ

Pemfigus, deri ve müköz membranlarda veziküller, büller ve erozyonlarla seyreden, nedeni bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla 40-50 yaşları arasında başlamakta birlikte yaş aralığı geniş olup, çocuk ve yaşlılarda da görülür (1).

Pemfigus dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalıktır (1). İnsidansı ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, genel olarak yeni vakalar yılda 0.076 ile 2.7/100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2-4). Pemfigus vulgaris Yahudilerde ve Akdeniz bölgelerinde, pemfigus foliaceus ise endemik olarak Brezilyada daha sık görülmektedir (2,5).

Pemfigusun klinik olarak; pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigusu olmak üzere 4 majör tipi vardır (1).

Pemfigusun tedavisi diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kortikosteroid merkezlidir (1). Kortikosteroidlerin kullanımından önce 1950'lerde pemfigus vulgaris ölümcül bir hastalıktı. Mortalitesi ilk 2 yılda %50, 5 yılda ise neredeyse %100 civarında idi. Günümüzde ise mortalite oranı %5'in altındadır, ancak uzun dönem immünsupresif kullanımıyla ilişkili olarak morbidite oranı artmıştır (6).

Sistemik steroidler tedavinin temelini oluşturmaya rağmen, bu ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımları çok sayıda ciddi yan etkiye sebep olmaktadır (7). Osteoporoz steroid tedavisinin majör komplikasyonlarından biridir. Omurga ve kalçanın kırıkları artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Dermatoloji literatürlerinde ve Pub Med taramalarında glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozu önleme ile ilgili yayınların sayısı çok azdır. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozdan korunma ve kabul edilebilir tedavi stratejileri birçok ulusal organizasyonda kılavuz şeklinde yayınlanmıştır. Bununla birlikte bu kılavuzların içeriği tam olarak yeterli değildir.

Uzun süreli steroid tedavisi planlanan hastaların kemik kaybına yol açan risk faktörleri açısından sorgulanması gerekmektedir (8). Glukokortikoidin indüklediği kemik kaybı önlenebilir ve tedavi edilebilir (9). Kemik kaybı tedavinin ilk 3-6 ayında belirgin olduğundan koruyucu önlemlere steroidin reçete edildiği gün başlanması önerilmektedir (10).

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğinde takip edilen 40 pemfigus vulgaris hastasının kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, 24 saatlik idrarda kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kan serumunda kemik parametreleri çalışılarak osteoporoz sıklığı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Pemfigus, klinik olarak erozyonlara yol açan gevşek veziküller ve büller, histolojik olarak keratinositlerde adezyon kaybı sonucu intraepidermal ayrışma ve immünopatolojik olarak da keratinosit yüzeyine karşı gelişen otoantikorlarla karakterize bir grup hastalığı ifade etmektedir (1).

Pemfigus, Yunanca kabarcık, balon anlamına gelen *pemphix* kelimesinden köken alır (11).

SINIFLAMA

Klinik, histopatolojik ve immunolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde pemfigus grubu hastalıklar dört ana gruba ayrılır (Tablo-1). Pemfigus vulgariste (PV) ayrışma epidermisin daha derin kısımlarında bazal tabanın üzerindedir. Pemfigus foliaceusta (PF) ayrışma granüler tabakada olup, yüzeysel pemfigus olarak adlandırılır. Paraneoplastik pemfigus; klinik, histolojik ve immünopatolojik olarak diğer pemfigus formlarından farklıdır (1). Ig A pemfigusu keratinosit hücre yüzeyinde IgA depolanmasıyla karakterizedir (12).

Tablo 1. Pemfigusun sınıflandırılması (1)

TİP	ALT TİPLERİ
PEMFİGUS VULGARİS	• Pemfigus vejetans • İlaça Bağlı
PEMFİGUS FOLİASEUS	• Pemfigus eritematozus • Fogo selvagem • İlaça bağlı
PARANEOPLASTİK PEMFİGUS	-
Ig A PEMFİGUSU	• Subkorneal püstüler dermatoz • İnraepidermal nötrofilik Ig A dermatozu

EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigusun kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta gözlemlendiği bildirilmiştir (1,5,11). Hastalığın başlama yaşı genellikle 50 ile 60 yaşları arasındadır, fakat çocuk ve ileri yaşlarda da görülebilir (1,2,5).

İnsidansı ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, genel olarak yeni vakalar yılda 0.076 ile 2.7/100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2-4).

Pemfigus vulgaris Yahudilerde ve Akdeniz orjinli kişilerde daha sık görülür (5,11). Finlandiya, Tunus ve Brezilya dışında birçok ülkede *pemfigus vulgaris*, *pemfigus foliaceustan* daha sıktır (2,11). *Pemfigus foliaceus*lu olguların *pemfigus vulgaris*li olgulara oranı endemik bölgelerde 17:1 şeklindedir (1). Ülkemizde ise *pemfigus vulgaris* en sık görülen klinik tip olup (%83.1) *pemfigus foliaceustan* 9.5 kat daha sık saptanmıştır (2).

Endemik *pemfigus foliaceus* (*fogo selvagem*), Güney Amerika'nın kırsal kesimlerinde ve Brezilya'nın bazı bölgelerinde sıktır ve aynı aile bireylerinde görülür (2,5). Tropikal bölgelerde baskın olarak gözlenmesi çevresel risk faktörlerinin çok daha etkili olduğu fikrini desteklemektedir (2).

ETYOLOJİ

Pemfigus epitelyal intersellüler yapılaraya karşı gelişen spesifik otoantikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır (1,11).

*Pemfigus*un nedeni bilinmemektedir. Hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde predispozan faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Genetik yatkınlığı olan bireylerde *pemfigusa* neden olan sebepler tablo-2'de özetlenmiştir (13).

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

*Pemfigus vulgaris*li hastaların akrabalarında diğer otoimmün hastalıklara predispozisyon vardır (5).Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *pemfigus* hastalarında bazı HLA allellerinin daha sık olduğu gösterilmiştir. Klas II MHC antijenleri belirgin artış gösterir (14,15). Klas II antijenlerinden özellikle DR4 ve DQ8 haplotipleri Askenazi Yahudi hastalarda artış gösterirken, Askenazi olmayan Yahudilerde, Kafkaslarda, Japonlarda DR6, DRW6 ve DQ5 haplotipleri daha güçlü pozitiflik göstermektedir (1,14,16). Endemik *pemfigus foliaceus*lu hastalarda HLA-DR1 sıklığında artış saptanmıştır (17).

Tablo 2. Genetik yatkınlığı olan bireylerde *pemfigusa* sebep olan faktörler

İlaçlar (Tioller, ACE inhibitörleri, fenoller, sitokinler, diğerleri)
Fiziksel ajanlar (Yanıklar, ultraviyole ve iyonize radyasyon)
Virusler (Herpesvirusler, myxovirusler, paramyxovirusler)
Malignensiler (Kanserler, lenfomalar)
Gebelik ve Hormonlar (Progesteron)
Kontakt Allerjenler (Böcek zehirleri)
Diyet Faktörleri (Taninler)
Emosyonel Stres

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Pemfigusu tetikleyen ve alevlendiren faktörler; ilaçlar, yiyecekler, emosyonel stres, hormonlar, gebelik, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, neoplaziler, nutrisyonel faktörler, virüsler ve aşılardır (18).

İlaçlar

Bazı ilaçlar genetik yatkınlığı olan özellikle HLADR4'e sahip kişilerde pemfigusa neden olabilir veya aktive edebilir (17). En çok suçlanan iki ajan penisilamin ve kaptoprildir (11,16,17). Her ikisi de desmoglein (dsg) 1 ve 3'teki sülfidril grupları ile etkileşen sülfidril grupları içerirler (1,5,11). Tiol grubu içeren diğer ilaçlar; altın, tiamazol, tiopronin, merkaptopropionilglisin, busilamin ve piroksikamdır.

Yapısında sülfidril grubu içermeyen non-thiol ilaçlardan penisilin, sefadroksil, rifampin, levadopa, aspirin, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar da pemfigusa neden olabilir. Ayrıca immünmodülatörlerden interlökin-2 (IL-2), alfa ve beta interferon, propranolol, fenobarbital, levadopa, eroin, asetilsalisilat gibi ilaçlar da pemfigusa neden olabilir (13,19). İlaçların neden olduğu pemfigus, ilaç kesilince genellikle remisyona girer (17).

Yiyecekler

Bazı baharat, yiyecek ve içeceklerin pemfigusa sebep olabileceğinden şüphelenilmektedir (17). Özellikle allium ve tanin içerikli bileşikler deneysel olarak akantolizise neden olarak pemfigusu tetikler (20). Tiol grubu içeren sarımsak, soğan, pırasa ve mantar; izotiyosiyanat içeren hardal, kırmızı turp, karnabahar, Brüksel lahanası, brokoli; fenol ya da tanin grubu içeren karabiber, kırmızı biber, çay, kırmızı şarap, kiraz ve böğürtlen pemfigusa sebep olabilir (13).

Emosyonel stres

Pemfigus hastalarında anksiyete ve depresyonun yüksek tespit edilmesi pemfigus vulgaris etiyolojisinde emosyonel faktörlerin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (21).

Hormonlar

Gebelikte alevlenme hormonal etyolojiyi düşündürmektedir (22).

Fiziksel ajanlar

Ultraviyole ışınları ve iyonize radyasyon hastalığı şiddetlendirebilir. Dermabrazyon, kimyasal peeling gibi kozmetik işlemler ve cerrahi girişimler de pemfigusu tetikleyebilir (13).

İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Pemfigus; myastenia gravis, lupus eritematozus, romatoid artrit, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla ve timoma, karsinoma, lenfoproliferatif hastalıklar gibi neoplazilerle birlikte olabilir (15,23,24).

PATOGENEZ

Pemfigusun otoimmün bir hastalıktır. Pemfigustaki patolojik değişiklikler; bazal hücre tabakasının üzerindeki intraepidermal alanda akantolizis, kleft oluşumu ve bül formasyonudur. Akantolizis; keratinositlerin birbirinden ayrılmasıdır. Bu değişikliklere IgG otoantikorları sebep olur (5).

Pemfigus antikorlarının hastalığın patogenezindeki rolünü destekleyen bulgular şu şekilde sıralanabilir; i) hastalığın aktivitesiyle kanda dolanan pemfigus otoantikorlarının seviyelerinin ilişkili olması, ii) aktif pemfiguslu anneden otoantikorların bebeğe transplasental geçişi nedeniyle yenidoğanda vezikül ve büllerin olması, iii) PF ve PV hastalarındaki IgG otoantikorlarının insan deri kültürlerine eklenmesi ile epidermisin subkorneal ve suprabazal alanlarında ayrışma gözlenmesi, iv) PF, PV ve paraneoplastik pemfigustaki IgG'lerin yenidoğan farelere pasif transferi ile pemfigus hastalarındakine benzer intraepidermal vezikül ve büllerin oluşturulması (25).

Antikora bağımlı akantolizis, kompleman veya inflamatuvar hücrelerde aktivasyon olmadan meydana gelir (1,5).

Penisilamin ve kaptopril gibi ilaçların da otoantikor olmaksızın akantolizise sebep oldukları gösterilmiştir (5). Bu ilaçlar desmoglein 1 ve 3'teki sülfidril grupları ile etkileşen sülfidril grupları içerirler (26).

Pemfigusda büllerin desmogleinlerin inaktivasyonu ile oluştuğuna dair bir başka kanıt da büllöz impetigo ve stafilokokal haşlanmış deri sendromuna sebep olan *S.aureus* tarafından salgılanan eksfoliyatif toksin ile ilgili çalışmalardır. Eksfoliyatif toksin desmoglein 1'i parçalar ve PF'de görülen büllerin aynısı oluşur (1,11).

Pemfigustaki Patojen Otoantikorlar

Pemfigus patogenezinde en önemli yapıtaşı keratinosit yüzeylerine karşı oluşan IgG yapısındaki otoantikorlardır. Serumda dolaşan bu otoantikorlar, keratinositler arasındaki adezyonu bozarak vezikül ve bül oluşumuna neden olurlar. Pemfiguslu annelerin bebeklerinde plasentadan geçen maternal IgG'nin hastalığı oluşturabileceği gösterilmiştir. Maternal antikorlar katabolize olduğunda hastalık geriler (1,5).

İnterselüler antikorların klinik hastalığa yol açıp açmayacağı antikor yanıtının alt sınıfına bağlıdır. Pemfigusta otoantikor üretimi poliklonaldır. Dsg3'e karşı gelişmiş IgG1 antikorlarının sıklığı pemfiguslularda ve pemfiguslu olmayanlarda eşittir. Buna karşılık IgG4 antikorları yalnızca aktif PV'li olanlarda saptanmaktadır (27). IgG1 ve IgG4 antikorlarının farklı patojenik aktivite göstermeleri hedef antijenin farklı epitoplarına karşı gelişmiş olmalarına bağlı olabilir. Desmoglein 3'ün ekstraselüler kısmı (ECD) beş bölümden oluşmaktadır (EC1-EC5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar Dsg 3'ün EC-2 kısmına karşı gelişen IgG4 tipi antikorların akantolizise neden olan ana antikorlar olduğunu göstermiştir. Buna karşın EC-1 kısmına karşı oluşan IgG4 tipi antikorlar ise daha çok akantolizisi kolaylaştırıcı veya arttırıcı bir etkiye sahiptir (28).

Otoreaktif T hücrelerinin de PV patogeneğinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü; i) antikor üretimi T hücre yardımını gerektirir, ii) T hücrelerinin Dsg epitoplarını tanıması, B hücreleri tarafından Dsg3 spesifik otoantikorlarının üretimini başlatma ve sürdürmede çok önemli rol oynayabilir. Dsg3'ün ekstrasellüler kısmının farklı epitoplarını tanıyan otoreaktif T hücreler tanımlanmıştır. Bu otoreaktif CD4+ T hücreler IL-4 ve IL-10 gibi Th2 sitokinleri üretirler. Th2 bağımlı IgG4 alt tipi otoantikorlar PV'li hastaların aktif döneminde baskın görülürken, Th1 bağımlı IgG1 alt tipi otoantikorlar PV'li hastaların remisyon döneminde baskındır (29).

Nguyen ve arkadaşları PV'nin patogeneğinde desmoglein dışında alfa9-asetilkolin reseptörlerine ve pemphaxine karşı da otoantikorlar tanımlanmıştır. Dsg3-/- farelere PV hasta serumu verildiğinde Dsg dışındaki hedef antijenlerin varlığını destekler nitelikte interselüler boyanmalar saptamıştır (30).

Pemfigus Antijenleri

Moleküler klonlama çalışmaları pemfigus antijenlerinin desmozomal desmoglein yapısında olduğunu göstermiştir (31). Hücreler arası bağlantıyı sağlayan desmozomlar, epidermin tüm tabakalarında keratinositlerde bulunurlar. Ancak farklılaşma sırasında önemli yapısal ve sayısal değişikliğe uğrarlar. Bazal tabaka üzerinde birkaç adet iken, stratum spinosum ve granülozumda sayıları artar, stratum korneumda tekrar sayıları azalır. Dsg1 epidermin üst tabakalarında daha yoğun bulunur. Mukozalarda çok az saptanır. Dsg3 ise özellikle epidermin alt tabakalarında daha yoğun bulunur. Mukozalarda bol eksprese edilir (32).

Keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan immunopresipitasyon ve immunblot çalışmaları pemfigus vulgaris antijeninin 130 kDa ağırlığında transmembran

glikoproteini olan desmoglein-3, pemfigus foliaceus antijeninin ise 160 kDa ağırlığında transmembran glikoproteini olan desmoglein 1 olduğunu göstermiştir (11).

Sadece anti-Dsg3 IgG içeren serum sınırlı deri lezyonu ile mukozal baskın PV'ye neden olurken, anti-Dsg3 ve anti-Dsg1'in birlikte bulunduğu serum hem müköz membran hem de deri lezyonlarına neden olmaktadır. Sadece anti-Dsg1 içeren serum mukozal lezyonlara neden olmadan deriyi etkileyen PF'ye yol açmaktadır (33). Bu durum desmoglein kompensasyon teorisi ile açıklanmıştır. Bu teoriye göre Dsg1 ve Dsg3'ün her ikisi de keratinosit adezyonunun sürekliliğini sağlar. Hem Dsg1 hem de Dsg3'ün eksprese edildiği epidermal tabakalarda, bir desmoglein izotipi diğerindeki antikör nedenli fonksiyon kaybını kompanse eder (34).

Desmogleinler "cadherin supergene" ailesinin üyeleridir (1). Klasik olarak kadherinler kalsiyum (Ca) bağımlı homofilik transmembran hücre adezyon molekülleridir. Pemfigus foliaceus ve pemfigus vulgaris antikörleri sırasıyla desmoglein 1 ve 3'teki epitoplara uyan kalsiyum (Ca) sensitif moleküllere bağlanarak geçici bir Ca yüksekliğine neden olurlar. Bu Ca yüksekliği antikör aracılı ileti bozukluğuna yol açarak hücre adezyonunun kaybolmasına neden olur (35). Pemfigus antikörlerinin keratinosit yüzeyine bağlanmasını takiben ortaya çıkan fosfolipaz C'nin, keratinositlerin birbirinden ayrılmasında etkisi olan transmembranöz sinyal iletiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (36).

Paraneoplastik pemfigusta sitoplazmik proteinler olan plakin ailesinin (desmoplakin, BPAG1, envoplakin, periplakin ve plectin) tüm üyelerine karşı otoantikörler vardır (33).

Fogo selvagem otoantikörleri da, sporadik pemfigus foliaceus otoantikörleri (Dsg1) gibi benzer antijenik spesifite gösterirler (1,5).

Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusunda desmokollin 1'e karşı otoantikörler saptanır. İntraepidermal nötrofilik IgA dermatozu tipinde ise otoantijen henüz netlik kazanmamakla birlikte, az sayıda vakada Dsg1 ve Dsg3'e karşı ve bazı atipik vakalarda desmokollin 1- 3'e karşı otoantikörler saptanmıştır (37-39).

Anormal immun cevap ve immun cevap genleri

Pemfigus vulgarisli hastaların bazı klas II MHC antijenlerine daha yüksek oranda sahip oldukları gösterilmiştir. Pemfigus vulgarisli Askenazi Yahudilerinde HLA-DR4 haplotiplerinin baskın olduğu gösterilirken; pemfigus vulgarise sahip olan diğer etnik gruplarda DQ-1 allelinin daha sık olduğu saptanmıştır (14,28,40,41).

Hastalıkla ilişkili bulunan MHC II antijenleri desmoglein peptidlerinin T hücrelerine sunulmasına izin verirler. Bu hipotez ile uyumlu olarak desmoglein 3'ün yapısında yer alan bazı antijenlerin T hücrelerini stimüle ettiği görülmüştür. Bu çalışmalar belirli toplumların

immun cevap genlerinin farklılıklarından dolayı PV'ye daha yatkın olduklarını göstermiştir (14,28,40,41).

Sitokinlerin rolü

Pemfigus vulgarisli hastaların bül sıvısı ile yapılan bir çalışmada büllöz pemfigoidden farklı olarak IL-1 benzeri aktivite saptanmıştır (42). Pemfigus vulgarisde artmış IL-1 benzeri aktivite, keratinositlerin de aralarında bulunduğu antijen sunucu hücrelerin aktivitesi ile ilgilidir (43). Tromboksan B2 ve lökotrien B4 pemfigus vulgaris vezikül sıvısında artmış olarak bulunur. IL-2, hem B hem de T lenfositleri etkileyerek otoantikor yapımını artırır. Yapılan bir çalışmada pemfiguslu hastalarda bül sıvısında ve serumda soluble IL-2 reseptör sayısında artış tespit edilmiştir (43).

Ayrıca IL-10 ve TNF- α 'nın da pemfigus vulgaris patogenezinin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ek olarak serumda yükselmiş IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF alfa'nın hastalığın aktivitesiyle korale olduğu gösterilmiştir (42,44).

KLİNİK BULGULAR

Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris en sık görülen klinik tip olup, tüm pemfigus vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur (45). Pemfigus vulgarisin primer lezyonu gevşek vezikül ve büllerdir. Genellikle normal görünümlü deride, bazen eritemli zemin üzerinde gelişen vezikül ve büllerin kolay rüptürü sonucu ağrılı erode alanlar meydana gelir. Bülün çevresindeki normal görünümlü deriye basınç uygulandığında epidermin ayrıldığı gözlenir ki buna Nikolsky belirtisi denir. En çok tutulan bölgeler oral mukoza, saçlı deri, yüz, sırt, göğüs ön duvarı, göbük, aksilla ve inguinal bölgelerdir (1). Hastaların %90'ına yakınında oral mukoza tutulumu vardır (46). Konjunktiva, larinks, farinks, özefagus, vulva ve üretra gibi diğer mukoz membranlarda da lezyonlar görülebilir. Genellikle kaşıntısız, fakat ağrılı olabilen lezyonlar iyileştiklerinde yerlerinde uzun süre devam eden hiperpigmentasyon bırakırlar (1).

Bazı hastalarda erozyonlar üzerinde granülasyon dokusu ve krut gelişme eğilimi vardır. Buna pemfigus vulgarisin bir alt klinik formu olarak **pemfigus vejetans** denir. Söz konusu vejetasyonlar sıklıkla aksilla ve inguinal bölge olmak üzere intertriginöz alanlar, saçlı deri ve yüze yerleşme eğilimindedirler. Neuman tipinde vejetasyonlar PV'nin erode lezyonları üzerinde gelişir. Hallopeau tipinde ise lezyonlar püstüller şeklinde başlayıp hızla vejetasyonlara dönüşür (1,26).

Pemfigus foliaceus

Eritemli zeminde skuamlı, krutlu erozyonlar ile karakterizedir. Akantolizis subkorneal alanda veya stratum granulosum tabakasında olduğu için gelişen vezikül ve büller kolayca rüptüre olurlar. Başlangıç lezyonları yüz, saçlı deri, gövde üst kısım gibi seboreik bölgelerde lokalizedir ve oral mukoza tutulumu nadirdir. Hastalık yıllarca lokalize kalabilir veya hızla ilerleyerek bazen eksfoliyatif eritrodermiye neden olabilir. Güneşe ve/veya sıcağa maruziyet hastalık aktivitesini şiddetlendirebilir. Güney Amerika'da görülen endemik formu *fogo selvagem* olarak bilinir (1).

Senear-Usher sendromu olarak ta bilinen **pemfigus eritematozus** PF'nin lokalize varyantıdır ve daha benign seyirlidir. Lezyonlar eritemli, kalın krutlu, büllöz ve hatta hiperkeratotiktir. Genellikle lupus eritematozusta olduğu gibi yüz, çene ve kulaklar tutulur. Hastaların %80'inde lupus band testi pozitif iken , %30'unda antinükleer antikor düşük titrede pozitifdir (1,5).

Paraneoplastik pemfigus

Paraneoplastik pemfigus hemen her zaman altta yatan bir neoplaziye ve genellikle de bir lenfoproliferatif hastalığa bağlı gelişen otoimmün mukokutanöz bir sendrom olarak değerlendirilmektedir. Başta oral mukozada olmak üzere mukoz membranlarda inatçı erozyon ve ülserasyonlara, deride büller, erozyonlar, likenoid papüller, bazen target benzeri lezyonların da eşlik ettiği polimorf lezyonlarla karakterizedir. Gastrointestinal ve respiratuvar epitel de tutulabilir. Yaklaşık hastaların 2/3'ünde deri lezyonları neoplazm ile birlikte gözlenirken, 1/3'ünde neoplastik lezyonlar mukokutanöz hastalık oluşuktan sonra saptanır (47).

Paraneoplastik pemfigus ile en sık ilişkili maligniteler non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositer lösemi, Castleman tümörü, timoma, Waldenström makroglobulinemisi, inflamatuvar fibrosarkom, T hücreli lenfoma, Hodgkin hastalığı ve bronkojenik skuamöz hücreli kanserdir (1,47).

IgA pemfigusu

Vezikülopüstüler döküntü, nötrofilik infiltrasyon ve akantolizis ile karakterize otoimmün intraepidermal büllöz bir hastalıktır. Subkorneal püstüler dermatoz benzeri ve intraepidermal nötrofilik IgA pemfigusu olarak ikiye ayrılır. Her iki tipin kliniğinde eritemli veya normal deri üzerinde gevşek vezikül ve/veya püstüller vardır. Kaşıntı belirgindir (47).

İlaça bağlı pemfigus

Çeşitli ilaçların kullanılmasıyla ilişkili oluşan sporadik pemfigus olguları bildirilmiş olmasına rağmen, penisilamin ve kaptopril ile birlikteliği daha sıktır. Penisilamin kullananlardaki pemfigus ortaya çıkma oranı %7'dir (1).

Deri lezyonları PV'den çok PF'un tipik lezyonlarına benzer. En erken bulgu spesifik olmayan morbiliform veya ürtikeryal bir erüpsiyondur. Penisilamin ve kaptoprilin her ikisi de desmoglein 1 ve 3'deki sülfidril grupları ile etkileşen sülfidril yapısı içermektedir(1,26).

Bilinen iki ilaç dışında piritinol, tiopronin, penisilin, rifampin, pirazinolonlar, beta-blokerler, progesteron ve eroinle de pemfigus oluşabildiği bildirilmiştir. Hastaların çoğu ilaç kesildiğinde remisyona girer (1,19).

HİSTOPATOLOJİ

Pemfigusta ana patolojik bulgu akantolizise sekonder gelişen intraepidermal ayrışmadır. Bu ayrışma PV ve onun varyantı olan pemfigus vejetansta hemen bazal tabakanın üzerindedir; yani suprabazaldır. Bazal keratinositler üst ve yanlardaki diğer keratinositlerle bağlantılarını kaybederler; ancak bazal membrana tutulu olarak kalırlar. Bu görünüm karakteristik “mezar taşı sırası” görünümü meydana getirir. Ayrışma boşluğu içerisinde diğer keratinositler ile bağlantılarını kaybetmiş, poligonal görünümünü kaybederek yuvarlak bir şekil almış, nukleus sitoplazma oranı hiperkromatik nukleus lehine bozulmuş akantolitik keratinositler vardır. Ayrışma ve akantolizise eşlik eden eozinofilik spongiyozis tablosu görülebilir (48).

Pemfigus vejetans lezyonları bu histolojik morfolojiye ilaveten papillomatoz, akantoz ve hiperkeratoz gösterirler. Bazı lezyonlarda ise eozinofilden zengin intraepidermal apseler saptanabilir (1,48).

Pemfigus foliaceus ve onun varyantı olan pemfigus eritematozusta ise ayrışma intraepidermal, ancak subkornealdır. Granüler tabaka altındaki epidermis sağlamdır. Ayrışma boşluğu içinde nötrofilik subkorneal püstüller ve akantolitik hücreler gözlenebilir; eozinofilik spongiyoz eşlik edebilir (1,48).

Paraneoplastik pemfigususta lezyonlar çok polimorfik olduğundan histopatolojisi PV ve PF'den farklıdır ve spesifik değildir. Deri biyopsisi değerlendirilirken alınan materyalin klinik morfolojisi de göz önünde bulundurulmalıdır. İnflamatuar olmayan kutanöz veziküllerde suprabazal akantolizis, interface ve likenoid değişiklikler baskınken, eritematöz papül ve maküler lezyonlarda interface ve likenoid değişikliklerle beraber tek hücre nekrozları, diskeratotik keratinositler, lenfositlerin ekzositozu ve bazal hücre dejenerasyonu gözlenmektedir (1,48).

Ig A pemfigusunda intraepidermal vezikül veya püstül görünümü karakteristik histolojik bulgudur. Püstül içeriğinde baskın hücreler nötrofillerdir. Akantoliz görülebilir. IgA pemfigusu intraepidermal püstülün seviyesine göre iki subtipte ayrılır. Subkorneal püstüler dermatoz tipinde püstüller subkorneal yerleşimli iken, intraepidermal nötrofilik tipte suprabazal veya epidermisin tümünde yerleşebilirler (11).

İlaça bağlı pemfigusun erken dönem lezyonlarında bulgular nonspesifiktir. Eski lezyonlar ise PV veya PF'a benzerdir. Eozinofilik spongiöz görülebilir (48).

TANI

Hastalığın tanısı klinik özellikler (oral mukoza ve derideki gevşek görümlü bül ve veziküller ile erozyonlar), tipik histopatolojik bulgular (epidermal akantolizis) ve immün floresan bulgular (keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişmiş dolaşan ve derideki antikorlar) eşliğinde konur (49,50). Bül zemininden alınan materyalin mikroskop altında incelenerek akantolitik hücrelerin tespitine dayanan Tzanck'ın sitodiyagnostik testi, pemfigusun tanısında hızlı bir yöntemdir (23,48).

Pemfigusta spesifik antikorların ortaya konmasına yönelik olarak Western immüno blotting, immünopresipitasyon ve ELİSA testleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde en sık kullanılanı ELİSA testidir. ELİSA yöntemi pemfiguslu hastaların serumlarındaki Dsg1, Dsg3 ve Dsc1-3'e karşı bulunan spesifik otoantikorların tespitinde çok yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (51). Otoimmün büllöz hastalıklardaki tanı yöntemleri tablo-3'de belirtilmiştir (52).

İmmüno floresans tetkikler

Flourescein ile işaretli antikorların dokudaki hedef antijene bağlanıp floresan mikroskopik inceleme ile görünebilir hale gelmesine dayanan bir testtir. Pemfigusun kesin tanısı otoantikorların gösterilmesi ile konulmaktadır. Başlıca serumdaki otoantikorları göstermeye yönelik indirekt immüno floresan (İİF) ve dokudaki otoantikorları göstermeye yönelik olarak direkt immüno floresan (DİF) tetkikler şeklinde uygulanır (52).

Tablo 3. Otoimmün büllöz hastalıklardaki tanı yöntemleri

-
- I. Klinik özellikler
 - II. Bül sıvısından sitolojik tetkik (Tzanck smear)
 - III. Histopatoloji
 - IV. İmmüno floresan teknikler
 - VI. İmmünoenzimatik teknikler
 - V. İmmüno blotting, immünopresipitasyon, ELİSA
 - VI. Elektron mikroskopi, immünoelektron mikroskopi
-

Pemfigusta direkt immüofloresan tetkik

Keratinosit hücre yüzeyindeki desmozomal proteinlere antikorların bağlanmasıyla intersellüler aralıkta (ISA) “balık ağı” deseni oluşur. Aktif hastalığı olan kişilerden perilezyonel alandan alınan biyopsi de DİF testinin sensitivitesi %100 civarındadır. Direkt immüofloresan pemfigus tanısı koydurur, ancak pemfigusun varyantlarını birbirinden ayırt ettiremez. Genellikle tüm epidermisi kaplayacak şekilde (full thickness) depolanma saptanmakla birlikte; PV’de daha suprabazal, PF’de ise subkorneal depolanma eğilimi olabilir (53). Direkt immüofloresanda perilezyonel deride epidermal hücreler arasında immünglobülin ve kompleman (C1q, C3, C4) birikimi görülür. Aktif hastalığı olanlarda IgG1 ve IgG4 antikorları mevcuttur, ancak patojenik olan özellikle IgG4’tür (17).

Paraneoplastik pemfigusta İSA depolanması zayıf olabilir veya spesifik olmayan diffüz boyanma paterni gözlemlenebilir. IgA pemfigusunda ise İSA’da depolanmış antikor IgA’dır (53).

İlaça bağlı pemfigusta depolanma paterni heterojendir. Bu hastaların 2/3’ünde Dsg1’e karşı antikor vardır ve klinik ve histolojisi PF’ye benzer; 1/3’ünde ise Dsg3’e karşı antikor vardır ve bu hastaların klinik ve histolojisi ise pemfigus vulgarise benzemektedir (53).

Pemfigusta indirekt immüofloresan tetkik

İndirekt immüofloresanda tetkiki şüpheli tanıları doğrulamak amacıyla kullanılabileceği gibi, diğer büllöz hastalıklardan pemfigus grubu hastalıkları ayırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca serumdaki otoantikorların titrasyonunu belirleyebildiği için; bu titrasyonun hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilmesi nedeniyle hastalığın izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (52).

İndirekt immüofloresan tetkikinde dolanan IgG antikorları olguların %80-90’ında saptanabilir. Erken lokalize hastalığı olan hastalarda ve remisyonlarda negatiftir (1,5). Substrat olarak maymun, sıçan özefagusu ve insan meme dokusu kullanılmaktadır. Yanıklarda, penisiline bağlı ilaç erüpsiyonlarında, deri grefti söz konusu olduğunda, büllöz ve skatrisyel pemfigoidde, toksik epidermal nekrolizisde, SLE’de yalancı pozitiflik görülebilmektedir (53).

AYIRICI TANI

Ağız içi lezyonları; büllöz pemfigoid, erozif liken planus, sikatrisyel pemfigoid, lupus eritematozus, eritema multiforme, sistemik vaskülit, el-ayak-ağız hastalığı, Behçet hastalığı, nekrotizan jinvostomatit, rekürren aftöz stomatit, akut herpetik stomatit ile karıştırılabilir.

Pemfigus foliaceusun deri lezyonları diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatitle karışabilir. Histopatoloji ayırıcı tanı için gereklidir. Büllöz pemfigoidle klinik ve histopatolojik ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Eritema multiforme kısa süren bir hastalıktır ve yaklaşık 3 haftada iyileşir. Klinik ve histopatolojik olarak kolayca ayırt edilebilir. Pemfigus foliaceus fasyal ve üst gövde kısmına lokalize olduğunda ve erozyon yerine skuam ve krutlarla seyrettiğinde seboreik dermatitle karışabilir. Paraneoplastik pemfigusun başlıca ayırıcı tanısı eritema multiforme ile yapılmalıdır. Pemfigus eritematozus klinik olarak sistemik lupus eritematozusla karışabilir (1,11,49).

TEDAVİ VE PROGNOZ

Glukokortikoid tedavisinden önce pemfigus vulgarisli hastaların çoğunda, pemfigus foliaceuslu hastaların %60'ında hastalık ölümle sonuçlanıyordu (1). Kortikosteroidlerin sistemik uygulanması ile beraber adjuvan tedavi olarak immünosupresif ilaçların kullanılması pemfiguslu hastaların prognozunu dramatik olarak düzeltmiştir (2). Bu tedavilerle 4 ile 10 yıl arası izlenen PV'li hastalarda mortalite (hastalıktan veya tedaviye bağlı) yaklaşık %10 ve altında iken, PF'lu hastalarda bu oran daha da azdır (1,54).

Prognozu kötü olarak bilinen pemfigusta, erken tanı, düzenli tedavi ve takip mortaliteyi önemli oranda azaltmıştır. Pemfigusta mortalite genellikle hastalığa ve/veya tedavi komplikasyonlarına bağlıdır (55).

Pemfigus foliaceus yıllarca lokalize kalabilir ve sistemik tedavi olmadan da iyileşebilir fakat hastalık aktifleşir ve yaygınlaşırsa PV'deki tedavi yaklaşımı uygulanır. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve özellikle prednizon pemfigus tedavisinde temeldir. Önceleri başlangıçta yüksek doz prednizon kullanılması önerilmekteyken, artık günümüzde orta ve düşük doz steroid kullanımını önerilmektedir. Bu tip yaklaşımın daha az komplikasyona sebep olduğu ve mortalite oranını azalttığı kabul edilmektedir (54,56).

Tedavi yaklaşımında genel prensipler

Pemfigus tedavisinde ilk basamak hastalığı kısa sürede kontrol altına alabilmektir. Tedavide kritik nokta otoantikor sentezini baskılamaktır. Ancak günümüzde sadece desmoglein otoantikorlarını baskılayacak herhangi bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu yüzden hastalığın tedavisi nonspesifik immünosupresyon üzerine kurulmuştur (6).

Tedavi rejimi sıklıkla hastalığın aktivitesine bağlı olarak düşük-orta doz prednizolonla beraber immünosupresif kullanımıdır. Glukokortikoid kullanımında kontrendikasyon varsa veya glukokortikoidler hastalığı kontrol altına alamıyorsa hasta genellikle immünosupresif ajanlardan (azatiopurin, siklofosfamid, altın, dapson, mikofenolat mofetil) oluşan adjuvan

tedavi almalıdır (1,57) (Tablo 4). Lever, Aberer, Anhalt, Bystryń ve daha birçok araştırmacı bu düşünceden yola çıkarak çeşitli kombinasyon protokolleri geliştirmişlerdir.

Tablo 4. Pemfigusta tedavi seçenekleri

Kortikosteroidler	▪ Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler ▪ Oral kortikosteroidler ▪ Pulse IV kortikosteroid
İmmünosupresif İlaçlar	▪ Azatiopurin ▪ Siklofosfamid ▪ Siklosporin ▪ Mikofenolat mofetil ▪ Klorambusil ▪ Metotreksat
Anti-inflamatuar İlaçlar	▪ Altın ▪ Dapson ▪ Nikotinamid ▪ Tetrasiklin
İmmünomodülatörler	▪ Plazmaferezis ▪ Ekstrakorporal fotoferezis ▪ İntravenöz immunoglobulin

I. Kortikosteroid tedavisi

1. Sistemik Kortikosteroidler

Oral kortikosteroidler

Kortikosteroid doz şeması büyük oranda ampiriktir ve klinik tecrübeye dayalıdır. Başlangıç dozu hastalığın şiddetine göre belirlenir. Hafif hastalığı olanlarda 40-60 mg/gün prednizolon ile tedaviye başlanırken, daha ağır olgularda 60-100 mg/gün dozlarla başlanmalıdır (58). Tedavi 3 aşamaya ayrılabilir:

1. Kontrol (baskılama) fazı

Hastalık aktivitesi baskılanıncaya kadar yoğun tedavi uygulanması prensibine dayanır. Yeni lezyon oluşumunun durması, kaşıntı şikayetinin kaybolması ve mevcut lezyonlarda iyileşmenin başlaması hastalık aktivitesinin baskılandığını gösterir. Kontrol fazı birkaç hafta sürer ve yeterli doz ile tedaviye başlandığında pemfiguslu olguların çoğu hızla cevap verir (49,59). Tedaviye 5-7 gün içinde cevap alınamadığı takdirde, doz %50-100 artırılır (49,58).

2. Konsolidasyon (sağlamlaştırma) fazı

Alevlenmeyi en aza indirebilmek için lezyonların büyük kısmı (%80) epitelize oluncaya kadar doz azaltılmamalıdır. Konsolidasyon fazı da birkaç hafta sürer (49,59).

3. Sürdürme (idame) fazı

Hastalığı remisyonunda tutabilecek en küçük doza kadar tedaviyi azaltmak, hatta kesmek amaçlanır (49,59). Her 2-4 haftada bir dozun 10-20 mg azaltılması önerilmektedir. 40 mg/gün doza ulaşıldığında hipotalamik-pituiter-adrenal aks supresyonunu azaltabilmek için gūnaşırı şemaya geçilir. Burada birinci gün dozu 40 mg'da tutulur. İkinci gün dozu 2-4 haftada bir 5-10 mg azaltılır. Gün aşırı 40 mg doza gelindiğinde steroid dozu 2-4 haftada bir, 5 mg azaltılır. Hastada tam remisyon sağlanınca birkaç yıl boyunca gūnaşırı 5 mg prednizolon şeklinde idame steroid tedavisi uygulanır. Tedaviyi kesmeden önce serum kortizol seviyesine bakılmalıdır. Kan kortizolu 10 µg/dl'nin üzerindeyse bazal adrenal kortizol sekresyonu yeterlidir ve kortikosteroid kesilebilir (60).

Pemfigustaki standart tedavi şeması; 'Vişana ekolü' şemasıdır (Bkz. Ek-1). Bu şema KS ve azatiopurin kombine tedavisine dayanmaktadır. Azatiopurinin etkisinin 2-3 haftadan önce başlamaması nedeniyle, steroid ve azatiopurin tedavisine beraber başlanır.

Pemfigusta hangi hastalarda adjuvan tedavi gerektiğı konusunda tam bir görüş birliğı yoktur. Hastalık şiddetli ise, hastalığı kontrol altına almak için prednizolon dozunu 100 mg/gün'ün üzerine çıkmak gerekiyorsa, steroid dozu düşölürken aktivasyon oluyorsa, hastada steroid tedavisini engelleyen başka bir hastalık varsa (diyabet, hipertansiyon) ve tedavi ile ciddi yan etkiler ortaya çıkmışsa hastalara adjuvan tedavi önerilmektedir. Pemfigusta çok sayıda adjuvan tedavi seçeneğı vardır (7,58,61,62).

Adjuvan ajanlar etkilerinin başlangıç hızlarına göre, hızlı etki gösterenler ve yavaş etki gösterenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hızlı etki gösterenler; tedaviye yanıtız ya da şiddetli olgularda hastalık aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılan intravenöz immünglobulin ve plazmaferezdir. Yavaş etki gösterenler ise konsolidasyon veya sürdürme aşamalarında steroid ihtiyacını azaltmak için tedaviye eklenen azatiopurin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, siklosporin ve metotreksat gibi immünsupresifler veya altın, dapson ve antimalaryaller gibi antiinflamatuvarlardır (7,49).

Bir pürin antagonisti olan azatiopurin, pemfigus tedavisinde daha etkili olması ve diğler immünosupresif tedavilere göre daha az yan etki oluşturmaması nedeniyle ilk tercih edilen immünosupresif ajandır (7,58,61,63). Azatiopurinin günümüzde yüksek dozda (3-4 mg/kg/gün) kullanımı önerilmektedir. Bu dozda antikor yanıtını daha iyi baskılamaktadır (6,60,61,64).

Pemfigusta bilinen tedaviler haricinde son yıllarda selektif olarak B lenfositleri hedef alan anti-CD20 şimerik monoklonal antikor yapısında olan rituksimab ve TNF-α antagonistleri (infliximab,etanercept,adalimumab) gibi immünmodölatuvar ilaçlar yüksek doz

sistemik steroid ve adjuvan tedavi aldığı halde tedaviye cevap vermeyen birkaç hastada kullanılmıştır (44,65,66).

Pulse intravenöz kortikosteroidler

Başlangıçta 100 mg/gün'den fazla prednizolon gerektiren şiddetli veya dirençli olgularda yüksek doz pulse intravenöz kortikosteroid uygulaması düşünülebilir. Aralıklı olarak yüksek doz intravenöz KS uygulamasıdır. Genellikle metilprednizolon 250-1000 mg veya 100-200 mg deksametazon 1-5 gün boyunca her 24 saatte bir olacak şekilde uygulanır. Pulse tedavi için sıklıkla florlu bir glukokortikoid olan deksametazon tercih edilir. Deksametazon hipotalamik aks üzerinde prednizolondan mg başına 6.7 kat daha güçlü etkilidir. Bu tedavinin amacı, konvansiyonel oral tedaviye göre daha hızlı ve etkili hastalık kontrolü sağlamaktır. Böylece uzun süreli idame KS dozları ve yan etkileri azaltılmış olur. Pulse KS ciddi ve dirençli PV'de özellikle yüksek oral dozlara yanıt yoksa remisyonun sağlanmasında kullanılabilir (57,58,61).

b. Lokal Kortikosteroidler

Hafif pemfigus olgularında güçlü topikal KS'lerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sistemik otoimmün bir hastalık olan pemfigusta dolaşan otoantikörler deriye bağlandığı sürece yeni lezyon oluşumu devam edeceği için yerel KS'lerin tek başına kullanımının hastalık kontrolünde yetersiz olduğu bildirilmiş olmakla beraber, oral bölgeye sınırlı pemfigus vulgaris ile pemfigus foliaceus olgularında başlangıçta yerel tedaviler uygulanabilir. Yanıt alınırsa tam remisyona dek devam edilir, eğer yanıt alınamazsa tedaviye sistemik KS'ler eklenir (61,67).

Pemfigusun kutanöz lezyonlarına günde iki kez uygulanan klobetazol propiyonat %0.05'lik krem veya hidrokortizon %0.1'lik sprey ile yaklaşık 15 gün içinde gerileme sağlandığı görülmüştür. Pemfigus vulgarisin mukozal lezyonlarında bu tedavi sürecinin en az bir ay sürdüğü, ancak yerel tedavinin kesilmesiyle yeni lezyonların tekrar oluştuğu gözlenmiştir. Soliter oral erozyonlu hastalarda ve lokalize pemfiguslu hastalarda kortikoidli gargara veya triamsinolon içeren orabase başarılı olarak kullanılabilir (61,67).

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Doğal olarak üretilen kortikoidlerin başlıcası kortizoldür ve adrenal korteks tarafından kolesterolden sentez edilmektedir. Normalde dolaşımdaki kortizolun %5'den azı bağlanmamıştır ve bu serbest kortizol aktif terapötik moleküldür. Kalan ise kortizol bağlayıcı globüline (CBG-transkortin) veya albümine bağlı olduğu için inaktiftir. Günlük kortizol sekresyonu 10-20 mg arasında değişir. Plazma yarılanma ömrü 90 dakikadır. Metabolitleri böbrekler ve karaciğer tarafından atılır (68,69).

Endojen glukokortikoidlerin (GK) diğeri de kortikosterondur. Hem kortizol, hem kortikosteron çoğu memeli türlerinde üretilir, ancak oranları türden türe değişkenlik gösterir. Kortizol insandaki dominant glukokortikoiddir. Kortizol/kortikosteron homeostazı sağlamak, organizmayı fiziksel ve emosyonel strese yanıt vermek için hazırlamak üzere tüm vücutta aktivite gösteren hormonlardır (70).

Glukokortikoidler fonksiyonlarını hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak oluştururlar. Bunlar daha sonra nükleustaki glukokortikoid yanıt elemanları olarak bilinen DNA düzenleyici dizilere bağlanırlar. Bu etkileşim çeşitli sitokinlerin ve/veya adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyen spesifik genlerin up regülasyonu ve down regülasyonu ile sonuçlanır (71). Lipokortin-B ve inhibitör kappa-B α bu şekilde transkripsiyonu uyarılan proteinler arasındadır. Lipokortin-B; fosfolipaz enzimini inhibe ederek, prostoglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. İnhibitör kappa-B α ise; bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF) kappa- B'nin serbest hale geçmesini inhibe eder. NF- κ ; inflamasyonda önemli rol oynayan birçok proteinin yapımını gen düzeyinde uyarayan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu etkilerin sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve inflamasyon alanına kemotaksisi azalır; nötrofil aktivasyonu ve proteolitik enzimlerin salınımı engellenir. Böylece birkaç saat ve birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır (72,73).

Kortikosteroidler interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, interferon (IFN)-gamma ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajlardan, langerhans hücrelerinden ve monositlerden salınımını inhibe eder. Ancak IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin T helper (Th)-2 hücrelerinden salınımını artırırlar. Bu mekanizmayla selektif bir immünosupresyon oluştururlar, Kortikosteroidler aynı zamanda fosfolipaz A2 ve böylelikle araşidonik asit metabolizması ile etkileşerek prostoglandin ve lökotrien düzeylerini azaltır. Vazokonstriksiyon oluştururlar. Mitozu inhibe ederler. Fibroblastlar özellikle etkilenir ve daha az kollajen ve diğer matriks proteinleri üretilir (74,75).

Her ne kadar glukokortikoidlerin inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde etkinlikleri yüksek ise de, hastaların küçük bir oranında yüksek dozlara rağmen yanıt alınamamaktadır. Glukokortikoid dirençli hastalarda ciddi tedavi sorunları yaşanmaktadır. Moleküler düzeyde glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerine direnç çeşitli mekanizmalarla olabilmektedir. Bunlar; glukokortikoid reseptör sayılarında, glukokortikoid reseptörlerine affinitede, reseptörlerin DNA'ya bağlanma yeteneğinde azalma veya Aktivatör Protein-1 gibi DNA'ya bağlanmada yarışabilecek inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin artmış ekspresyonu olarak sıralanabilmektedir (73).

GLUKOKORTİKOİDLERİN YAN ETKİLERİ

Kortikosteroid tedavisinde karşılaşılan pek çok komplikasyon zamana ve doza bağlıdır. Glukokortikoid miktarını azaltmak komplikasyon riskini de azaltır. Bazı hastaların nispeten düşük glukokortikoid dozlarından sonra da ciddi yan etkiler geliştirip, diğer hastaların yüksek doz almasına karşın ciddi yan etki geliştirmemesi çarpıcı bir gözlemdir. Yan etkilere belirgin kişisel yatkınlık, yararlı etkilere kişisel yatkınlığa paralel görünmemektedir (76).

Steroidlerin yan etki riski aşağıdaki faktörlere bağlıdır (77):

- Doz: Düşük doz (<10 mg/gün prednison), orta doz (10-20 mg/gün), yüksek doz (>20mg/gün)
- Steroidin tipi (uzun etki süreli, kısa etki süreli)
- Tedavinin süresi: Kısa dönem tedavi (< 1 ay), uzun dönem tedavi (>3 ay)
- Diğer tıbbi problemler

Genel olarak steroidlerin dozu ve kullanma süresi arttıkça yan etkilerin görülme sıklığı artar (76).

DERMATOLOJİK YAN ETKİLER

Aydede yüzü, ense-omuzlar ve karında yağ depolanması ile karakterize iatrojenik Cushing sendromu, terlemede artma, su ve tuz retansiyonu sonucu ödem, ciltte atrofi ve stria oluşumu, travma sonucu kolayca ekimoz meydana gelmesi, yüz, gövdede ve sırt üst kısmında oluşan akneiform erüpsiyon, fasyal eritem, hirsütizm (sıklıkla lanugo tarzında) ve yara iyileşmesinde gecikme görülebilir (68, 74).

OKÜLER YAN ETKİLER

GK'ler göz içi basıncını arttırarak glokoma neden olabilir veya glokomu şiddetlendirebilirler. Glokom aile hikayesi olan veya yüksek doz uzun süre GK kullanan hastalarda düzenli basınç ölçümü takibi gereklidir (78).

Uzun süre sistemik tedavi alan hastalarda genellikle bilateral posterior subkapsüler katarakt riski vardır. Hastaların tedavi öncesi ve sırasında 6-12 ay aralıklarla göz muayenesinden geçmeleri önerilmektedir (72,74).

ENDOKRİN VE METABOLİK YAN ETKİLER

Glukoz intoleransı ve Diabetes Mellitus (DM)

Glukokortikoidler karaciğerde glukoz üretimini arttırır ve insülinin uyardığı glukoz alımını ve periferik dokulardaki metabolizmasını inhibe ederek insülin direncine neden olurlar (79). Glukoneogenez indüklendiği zaman kan glukozu % 10-20 oranında artar. Hastaların % 20'sinde steroid diyabeti gelişebileceğinden; hiperglisemi ve glikoz kontrol edilmelidir. Başlangıç yaklaşımı, diyetin düzenlenmesi ve eğer gerekliyse hipoglisemik ajanların eklenmesidir. Diyabetin bu formu insüline karşı düşük sensitiviteye sahiptir, fakat ketozise yol açmaz. Bu hastalarda steroid kesildiği zaman diyabet normal olarak kaybolur. Önceden diyabeti olduğu bilinen hastalarda steroid kullanımı kontrendike değildir; fakat bu hastaların kan şekeri kontrolü sıkı bir şekilde yapılmalı ve olası bozulmada hemen müdahale edilmelidir (80).

Yağ dağılımı ve vücut ağırlığı

Uzun dönem GK alan hastalarda bacaklar hariç sentripedal yağ toplanması karakteristik bir özelliktir (81). Protein kaybı sonucu gelişen kas atrofisi, vücut görüntüsünde de değişikliğe yol açar. Hasta Cushingoid görünüm gelişmesi açısından uyarılmalıdır. Bazı hastalar 30 mg/gün prednizolonu tolere edebilirken, yarısından azında daha düşük dozlarda bile Cushingoid görünüm oluşabilir. Görünümdeki bu değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bir hipotezde trunkal ve periferik adipozitlerin sensitivitesinde farklılık olduğu ileri sürülmüştür (80).

Lipid bozuklukları (Dislipidemi)

Uzun süreli tedavide plazma LDL kolesterol, VLDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid seviyeleri artar. Bu tabloya GK tedavisinin lipid bozuklukları denir (76).

Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksın Baskılanması

Glukokortikoidlerin ekzojen verilmesiyle HHA aksın kronik supresyonu; adrenal atrofi ve kortizol sekresyonu yeteneğinin kaybına yol açar. Hastalarda hem hipofizden ACTH salınımında, hem de ACTH'ya adrenal cevapta yetersizlik vardır. Serum kortizol ve ACTH seviyeleri düşüktür. Supresyonun olması için süre, doz ve kullanılan GK'in serum yarılanma ömrü önemlidir. Fakat GK duyarlılığı ve metabolizması ile ilişkili kişisel farklılıklar nedeniyle, HHA aksının supresyonunun kesinliğini ve adrenal yetmezliği önceden belirlemek mümkün değildir (76).

Adrenal yetmezlik ile ilgili bir derlemede; günlük 7.5 mg prednizolon veya eşdeğer dozundan daha fazlası en az 3 haftadır kullanılıyorsa adrenal hipofonksiyon beklenmesi ve bu durumda GK'in ani kesilmesinin problemlere yol açabileceği belirtilmiştir (82).

KARDİYOVASKÜLER YAN ETKİLERİ

Mineralokortikoid etkiler

Bazı GK'lerin; sodyum ve klor atılımını azaltmak, potasyum, kalsiyum, fosfat atılımını arttırmak şeklinde mineralokortikoid etkileri vardır (Tablo -5). Bu durum ödeme, ağırlık artışına, kan basıncı yükselmesine, kalp yetmezliğine, kardiyak aritmiye, tetani ve EKG değişikliklerine yol açabilir.

Tablo 5. Glukokortikoidlerin farmakodinamiği

Glukokortikoid	Eş değer glukokortikoid dozu	Rölatif glukokortikoid dozu	Rölatif mineralokortikoid aktivitesi*	Protein bağlanma	Plazma yarı ömrü	Biyolojik yarı ömrü
Kısa etkili						
Kortizon	25	0.8	0.8	-	0.5	8-12
Kortizol	20	1	1	++++	1.5-2	8-18
Orta etkili						
Metilprednizol	4	5	0.5	-	> 3.5	18-36
Prednizolon	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednizon	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamsinolon	4	5	0	++	2 - >5	18-36
Uzun etkili						
Deksametazon	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54
Betametazon	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54

* Klinik olarak: sodyum ve tuz retansiyonu

Semboller: -, yok; ++,yüksek; +++;yüksek-çok yüksek, ++++; çok yüksek

Bu nedenle kardiyak rezervi düşük (kalp yetmezliği) olan hastalarda çok daha dikkatli kullanılmalıdır. Hastalara kan basıncı takibi yapılmalı, duruma göre antihipertansif tedavi verilmelidir (76). Ayrıca potasyum kaybı sonucu da hipokalemik alkaloz oluşabilir. Bu durum için potasyumdan zengin diet (sebze ve meyveler; özellikle brokoli ve havuç, balık, tavuk eti, hindi eti gibi besinler) tavsiye edilebilir. Nadiren K⁺ desteği gerekebilir (80).

Ateroskleroz

Son yıllarda sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritli hastalarda artmış ateroskleroz bildirilmiştir. Bu komplikasyonun GK'lerin doğrudan ya da dolaylı etkilerine sekonder olduğu düşünülmektedir (83).

HEMATOLOJİK SİSTEM YAN ETKİLERİ

Glukokortikoidler; makrofaj ve T lenfositleri de içeren çeşitli inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu, proliferasyonunu, differansiasyonunu ve yaşamını azaltır, özellikle immatür ve aktifleşmiş T hücrelerinin apoptozisini teşvik eder (76). Tablo-6'da GK'lerin lökositler üzerindeki etkileri özetlenmektedir (76).

Tablo 6. İmmünomodulatuar hücreler üzerine GK'in antiinflamatuvar etkileri

Hücre tipi	Etkiler
Nötrofiller	Sayısı artar, migrasyonu azalır, fonksiyonları rölatif olarak değiştirmez
Makrofajlar ve monositler	Sayısı ve migrasyonu azalır, fagositoz ve bakterisidal etkileri azalır, antijen sunumu inhibe olur.
Lenfositler	Sayısı ve migrasyonu azalır, sitokin üretimi azalır, proliferasyonu azalır ve aktivasyonu bozulur. Ig sentezine etkisi çok az
Eozinofiller	Sayısı azalır, apoptozis artar
Bazofiller	Sayısı azalır, inflamasyon mediatörlerinin salınımı azalır

İMMÜNOLOJİK YAN ETKİLER

Kortikosteroidler; monosit ve nötrofil kemotaksisini ve birçok sitokin sentezini inhibe ederler. Bu nedenle KS alan hastalarda enfeksiyonlar daha sık görülür ve baskılanan inflamasyon nedeniyle sistemik inflamatuvar semptomlar belirgin olmayabilir. Varolan enfeksiyonun şiddeti maskelenebileceğinden septisemide olduğu gibi enfeksiyon tanınmadan bütün vücuda yayılabilir. Daha çok hücrel immünite etkilendiği için; bakteriyel (Tbc,

Pneumocystis carinii enfeksiyonu), viral ve fungal enfeksiyonlar sık görülür. Günlük 15 mg ve fazlası dozlarda prednizon tüberkülin yanıtını suprese etmektedir. Amerikan Toraks Derneği KS alacak tüberkülin testi (+) hastalara profilaktik olarak günlük 300 mg izoniazid verilmesini önermiştir (68,80).

DAVRANIŞSAL YAN ETKİLER

Ruhsal durum değişiklikleri, öfori, depresyon, suicide girişimleri önceden ruhsal durumu stabil insanlarda oluşabilir. İnsomni ve hoş gitmeyen rüyalar görülebilir. Bu etkileri en aza indirmek için steroidin sabah tek doz şeklinde verilmesi önerilmektedir. GK ilişkili psikoz vakaların %10'unda vardır, ancak birçok hastada affektif bozukluklar da bulunur. Psikotik semptomlar genellikle 40 mg prednizolonun üzerindeki dozlarda ve genellikle tedavinin ilk 6 haftası içinde başlar (76,80).

GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM

Gebelikte GK'ler anne ve çocuk tarafından iyi tolere edilir. Anne-çocuk prednizolon kan konsantrasyon oranı 10:1'dir. Bu da biyolojik olarak aktif prednizolonun plasentada inaktif prednizona dönüşmesine bağlıdır. Böylece hamile kadın GK'lerle tedavi edilecekse prednizolon iyi bir seçenektir (84). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda GK'lerle yapılan tedavinin yarık damak ve dudak gibi teratojenik yan etkiler yaptığı saptansa da; insanlarda teratojen etki yaptığı saptanmamıştır (80).

Kortikosteroidler anne sütüne küçük oranda geçebildiği için bebek adrenal supresyonu riski altında olabilir (85). Emziren kadınlarda günde 40 mg prednizolon veya eşdeğeri kullanılabilir (84).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM YAN ETKİLERİ

Kortikosteroidlerin gastrik asit sekresyonunu arttırdığı, gastrik mukusu azalttığı, gastrin ve parietal hücre hiperplazisine sebep olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Kortikosteroidler ayrıca iyileşmeyi geciktirir ve ülserlerin genişlemesine sebep olur (84).

Piper ve ark. yaptığı bir araştırmada peptik ülser hastalığı (PÜH) ile yatırılan 1415 hastayı değerlendirilmiştir. Bu hastalar içinde sadece KS alanlarda PÜH insidansının artmadığı, ancak NSAİİ alanlarda veya KS+NSAİİ beraber kullananlarda insidansın belirgin olarak arttığını saptanmıştır. Kortikosteroidlerin potansiyel ülserojenik kapasitelerinin diğer ajanlar ile potansiyalize olduğu kabul edilmiştir (86).

Klinik yaklaşımda; eğer hastaya KS tedavisi reçete edilecekse, özellikle PÜH açısından riskli (geçmişte PÜH öyküsü, sigara kullanımı, yüksek alkol alımı veya ülserojenik ilaç kullanımı) hastalarda profilaktik ajan olarak H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü kullanılması önerilmektedir (80).

KAS-İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ YAN ETKİLER

Miyopati

KS kullanımına bağlı olarak protein katabolizması ve kas protein sentezindeki azalmaya bağlı olarak kas güçsüzlüğü ve atrofi gelişir. Özellikle alt ekstremitelerdeki proksimal kaslarda zayıflık GK tedavisine başlanmasından veya doz artırımından sonra; haftalar-aylar içerisinde oluşursa steroid miyopatisine işaret eder. Bu durum sıklıkla yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda oluşur. Şiddetli ağrıya neden olabilir, mobilitayı etkileyebilir (80).

Osteonekroz

Önceleri aseptik nekroz olarak da bilinen, steroidin ciddi bir komplikasyonudur ve steroid kullananların %5-25'inde görülür. İngiltere'de osteonekrozun en sık sebebi steroid kullanımıdır. Özellikle steroid başlangıç dozunun yüksek olması en önemli neden olarak gösterilmiştir. Doz ve tedavi süresi her ne kadar riski arttırsa da, kişinin tedaviden nasıl etkileneceği belli değildir. En sık femur başı tutulurken, kalça ve diz eklemleri ve diğer geniş eklemler de tutulabilir. En erken semptom eklem ağrısı ve katılığı şeklinde başlar (87).

Osteoporoz

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemiğin kırılabilirliğinde artma ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucu kırık riskinin artması ile karakterize bir hastalıktır. Osteoporoz, etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşlanma ve menapoz sonrası gelişen osteoporoz primer, tanımlanabilen çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen osteoporoz ise sekonder osteoporoz olarak tanımlanır. Sekonder osteoporoz nedenleri çoğunlukla önlenemez olmasına rağmen genellikle ihmal edilmektedir. Sekonder osteoporoz; ilaçlar, endokrinolojik hastalıklar, hiperparatiroidizm, gastrointestinal hastalıklar, renal hastalıklar, immobilizasyon, organ yetmezlikleri, kemik iliği ile ilişkili hastalıklar, organ transplantasyonu, genetik hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve diğer pek çok kronik hastalık sonucunda gelişebilmektedir (88).

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz (GIO), sekonder osteoporozun en sık görülen formudur (89). Dermatolojide başta pemfigus olmak üzere birçok hastalıkta sistemik kortikosteroidler kullanılır. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozun prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte, altı aydan daha uzun süreli GK tedavi alan hastaların %30-

50'sinde kemik kaybı (osteopeni, osteoporoz) geliştiği tahmin edilmektedir (90). Glukokortikoidlerin kemik kaybı ve fraktürlere yol açtığı gerçeği bilinmesine rağmen, uzun süreli GK alan ve GK tedavi başlanan hastalar iskelet sağlığı açısından değerlendirilmemektedir. Ayrıca endike olduğu zaman çoğu hasta spesifik önleyici ya da terapötik ajan almamaktadır (91). Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozun altta yatan patofizyolojisi ile ilgili yeni bilgiler GİO'un tedavisinde etkili, önleyici stratejilerin gelişmesine olanak sağlamıştır (92). Hollanda' da kalça fraktürleri için ödenen maliyet ilk yılda 9000 euro ve takip eden her yıl için 1700 euro iken, osteoporozun profilaksisi için her yıl hasta başına düşen yıllık maliyet sadece 450 eurodur (90).

PubMed aramalarında dermatolojik dergilerde GİO ve korunmaya yönelik literatürlerin sayısı çok azdır (72,93). Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz'dan korunma ve kabul edilebilir tedavi stratejileri bir çok ulusal organizasyonda kılavuz şeklinde yayınlanmıştır, bununla birlikte bu kılavuzların içeriği tam olarak yeterli değildir (94,95).

GLUKOKORTİKOİDİN İNDÜKLEDİĞİ OSTEOPOROZA KLİNİK YAKLAŞIM

Uzun dönem GK kullanan hastaların %30-50'sinde fraktürlerin oluştuğu gözlenmiştir (89,90,96,97). Glukokortikoid tedaviye başladıktan sonraki ilk yıl kemik kaybının en belirgin olduğu dönemdir. Glukokortikoid tedavisinin özellikle ilk 3 ayında kemik mineral yoğunluğunda belirgin bir düşme saptanır, daha sonra her yıl için %3-10 arasında bir oranla kayıp devam eder (68,72,97).

Van Staa ve arkadaşları tedavinin ilk 3 ayında non-vertebral fraktür riskinde belirgin artış saptamışlardır (10). Bu randomize kontrollü çalışmada 5 mg/gün veya daha fazla prednizolon alan hastalarda belirgin kemik kaybı gösterilmiştir. Daha düşük dozlarda GK tedavi (< 5 mg) alan hastalarda fraktür riskinin çok belirgin olmadığı saptanmıştır (9). Bazı veriler 2.5 mg/gün prednizon dozunun bile önemli ölçüde kemik kaybına yol açabileceği yönündedir. Tüm çalışmalara rağmen fraktür riskine neden olan steroidlerin tam dozu ve süresi kesin olarak bilinmemektedir (98). Ciddi kemik kaybı ayrıca kümülatif dozlara bağlı olarak da oluşmaktadır. Bununla birlikte yüksek doz pulse GK tedavinin osteoporoz gelişimi üzerine etkisi tam olarak belli değildir (99).

Kortikal kemikler; uzun kemiklerin (femur, tibia, radius, ulna) shaftı boyunca bulunur ve düz kemiklerin (kotlar) esas komponentini oluşturur. Trabeküler kemikler ise uzun kemiklerin epifizlerinde ve vertebral kolumnada bulunur. Trabeküler kemik kortikal kemikten daha hızlı hasara uğradığı için GİO'un ilk saptandığı yer lumbal vertebralardır (97). Glukokortikoidler özellikle kalça ve vertebral fraktürlerin oluşumuna yol açar ki, bu fraktürler genellikle

asemptomatiktir (91). Bu fraktürler mortalite ve morbiditeden sorumludur. Değişik çalışmalarda tüm kalça fraktürlü hastaların %12-40'ında ilk 6 ay içinde ölüm bildirilmiştir (100).

Bazı çalışmalarda, birinci yıl sonunda saptanan trabeküler kemik kaybı oranı %20-30 olarak bildirilmiştir (98).

Günlük 2.5-7.5 mg prednizolona eşdeğer dozların alımı vertebral fraktür riskinde 2.5 katlık artışa neden olur. Bu risk doz ve süre arttıkça artar (89,101). Günlük 10 mg'ın üzerinde prednizolon ve 90 günden uzun süre GK alan kişilerde fraktür riski kalça için 7 kat, vertebra için 17 kat artar (101). Bu oluşan fraktür riski GK tedavisinin kesilmesiyle birlikte azalır (89). Vertebral kemiklerin X-Ray bazlı morfometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; kronik GK alan (>6 ay) postmenopozal kadınların %37'sinde bir veya birden fazla vertebrada kırık görülmüştür (102).

Van Staa ve arkadaşları sistemik GK ile ilişkili fraktür sayısını genel polikliniğe başvuran hastalar arasında araştırmıştır. Sistemik GK kullanan grupta bütün vertebral fraktürlerin %72'sinde, bütün kalça fraktürlerinin %47'sinde oral GK kullanımını tespit edilmiştir (103).

Bireylerin GK'lerin yan etkilerine karşı hassasiyetleri farklılık göstermektedir. Farklı yanıtlar GK reseptör genindeki polimorfizme bağlı olabilir. Bu reseptör polimorfizmi vücut kitle indeksi ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Glukokortikoid tedavisi sırasında fraktür riski ile vücut kompozisyonunun yakın ilişkili olduğu görünmektedir (104,105). Periferde kortizonun aktif kortizola çevrilmesinde rol oynayan 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaz GK aktivitesinin regülasyonunda rol oynar. Tip I 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaz enzimi sıklıkla kemikte olmak üzere glukokortikoid hedef dokuda ekspresse olur ve glukokortikoid alanlarda osteoblastlarda kortizondan kortizol dönüşümünü sağlar. Bu enzim aktivitesi ile osteoblast diferansiyasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Yaşla beraber bu enzimin aktivitesinde artış görülür (106). Glukokortikoidlere maruz kalan bireylerdeki bireysel farklılıkların başka bir açıklaması da inaktif GK'leri aktif hale çeviren periferik enzimdeki bireysel farklılıklardır (107).

GLUKOKORTİKOİDLERİN İNDÜKLEDİĞİ OSTEOPOROZUN PATOGENEZİ

Glukokortikoidlerin kemiğe etkileri; kısmen kemik hücrelerine doğrudan etki, kısmen de diğer sistemlere olan etkileri üzerinden dolaylı yollardan gelişir (98). Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozun patogenezinde indirekt etkilerin kısmi rolü olmasına rağmen, direkt etkileri meydana getiren osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler temel patogenezen

sorumludur (89). Steroidin indüklediği kemik kaybının mekanizması şekil-1’de gösterilmiştir (92).

GLUKOKORTİKOIDLERİN KEMİK ÜZERİNE OLAN DİREKT ETKİLERİ

İnsanlarda GİO; aşırı kemik rezorbsiyonuna bağlı kemik mineral dansitesinin (KMD) azaldığı hızlı, erken faz ve bozulmuş kemik oluşumuna bağlı KMD’nin düştüğü yavaş progressif faz olmak üzere iki fazda meydana gelir (108). Özellikle yüksek doz GK kullanımının erken evrelerinde artmış kemik rezorbsiyonunun olduğunu gösteren veriler mevcuttur (96).

Osteoblastlar

Glukokortikoidler osteoblastların sayı ve fonksiyonlarını azaltır. Bu etki GİO patogeneğinde esas özellik olan kemik oluşumunun azalmasına yol açar. Bu durum GK’lerin kemik üzerindeki en önemli etkisidir (96,98). Glukokortikoidler osteoblastik serideki hücrelerin replikasyonunu azaltır. Sonuçta matür osteoblastlara differansiye olacak hücreleri azaltır (96). Ayrıca osteoblastik differansiyasyon ve matürasyon bozulur, osteoblast proliferasyonu azalarak osteoblastogenesis azalır (92).

Glukokortikoidlerin varlığında osteoblast prekürsörleri olan kemik iliği stromal hücreleri differansiye olamaz, adipositik seri hücrelerine yönelim olur ve kemik iliğinde yağlanma artar (96,98). Stromal hücrelerin bu yöneliminde rol oynayan mekanizmalar; CCAAT arttırıcı bağlayıcı protein ailesinin nükleer faktörlerinin indüksiyonu ve peroksizom-proliferatör-aktive reseptörlerin γ 2 (PPAR γ 2) indüksiyonudur. Bu iki mekanizma adipogenesiste esansiyel rol oynarlar. Glukokortikoidlerin osteoblast hücre differansiyasyonunu inhibe etme ile ilgili bir diğer mekanizma ise Wnt/ β -catenin sinyalini azaltmalarıdır. Wnt sinyali osteoblastogenesisinde anahtar regülatör bir rol oynar (92). Wnt ve β -catenin’deki delesyonlar osteoblastogenesisinin oluşamamasına yol açar ve sonuç olarak osteoklastogenesis artar (109).

Glukokortikoidler kemik ekstraselüler matriksin majör bir komponenti olan osteoblast kaynaklı Tip I kollogen sentezini inhibe eder. Bu da mineralizasyon için gerekli olan kemik matriksinin azalmasına yol açar (92).

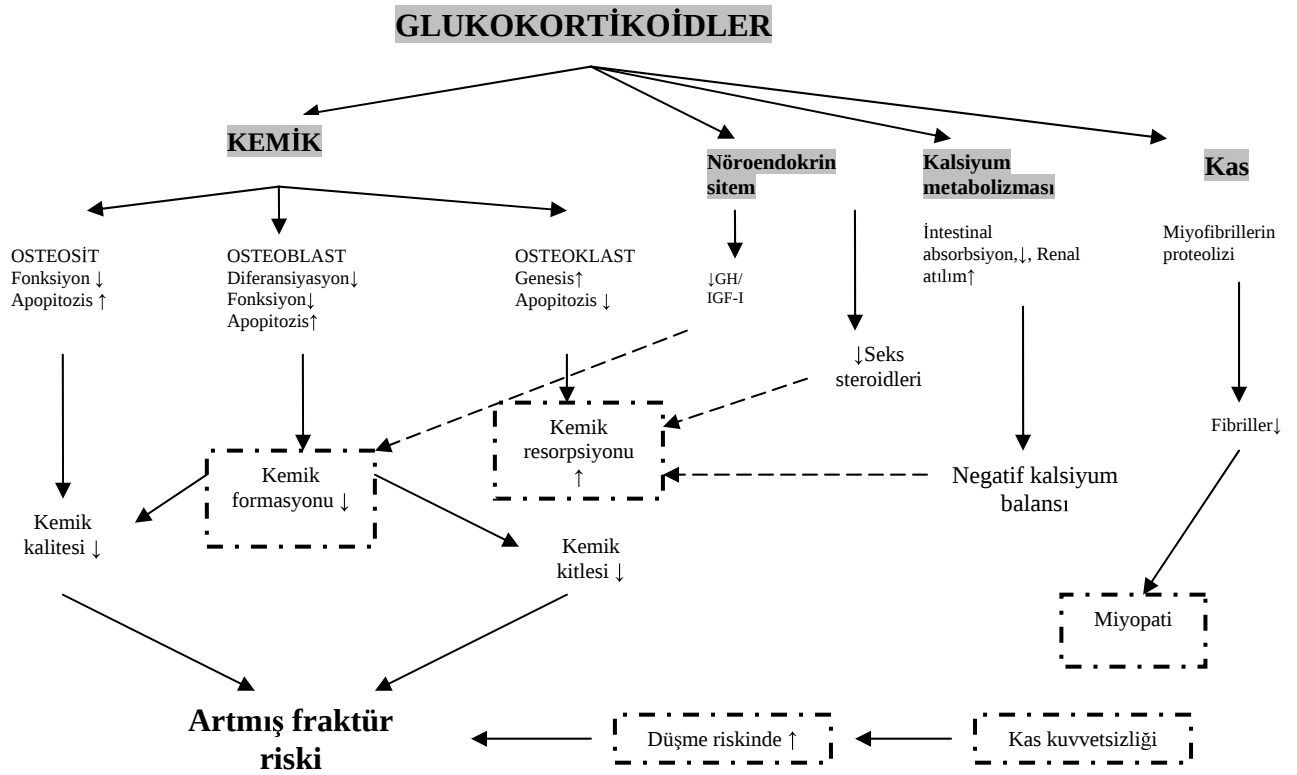
Osteositler

Osteositler mekanosensör olarak görev yapar ve kemik mikrohasarının tamirinde rol oynar. Glukokortikoidler, osteositik lakunayı çevreleyen elastik modülü değişirmek yoluyla osteositlerin fonksiyonunu etkiler, osteositlerin apoptozisini uyarır. Sonuç olarak

kemiğin gelişim, büyüme ve onarılmasında normal mekanizmalar işleyemez ve kemiğin biomekaniksel özellikleri tehlike altına girmiş olur (110).

Osteoklastlar

Osteoklastlar; makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) ve NF- κ B ligand (RANK-L) olarak adlandırılan iki sitokinin etkisi altında farklılaşan monosit/makrofaj sistemi ailesinin üyeleridir. Glukokortikoidler M-CSF ve RANK-L'nin ekspresyonunu arttırarak osteoklastogenesise neden olurlar, matür osteoklastların apoptozisini azaltırlar. Bu bulgular, GIO'da erken dönemde gözlenen artmış kemik yıkımını açıklar. Daha sonraki dönemlerde kemiğin yeniden yapılanma hızı azalır. Nedeni, glukokortikoidlerin olgun osteoblast sayısında azalmaya yol açmaları sonucunda, osteoklastogenesise için gerekli osteoblastik uyarıların da azalmasıdır (96,98). Glukokortikoidler ayrıca osteoklastojenik bir sitokin olan IL-6'nın ekspresyonunu da arttırlar (96).



Şekil 1. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozise neden olan steroidlerin kemik üzerine direkt ve indirekt etkilerini gösteren şema (GH: Büyüme hormonu, IGF-I: İnsülin büyüme faktörü)

Growth faktörler

Kemik yapımının azalmasının bir diğer nedeni, insülin growth faktör (IGF) aks regülasyonundaki değişimdir. Glukokortikoidler IGF-I gen transkripsiyonunu azaltarak IGF-I yapımını azaltır (98). İnsülin growth faktör-I (IGF-I), kemik oluşumunu ve tip I kollogen sentezini artırır, kemik kollojen yıkımını ve osteoblast apoptozunu azaltır (111).

Glukokortikoidler ayrıca kemik yapımında uyarıcı rolü olan IGF-BP-5'i (IGF-bağlayıcı protein 5) inhibe eder. Patogenezdeki bu yeni görüşler; aralıklı, düşük doz PTH kullanımının GİO'daki anabolik etkisini de desteklemektedir. Glukokortikoidler ayrıca Growth hormon (GH) sekresyonunu azaltır ve GH/ IGF-I aksı üzerine inhibitör etki yapar. Bu olgularda Growth hormon releasing hormona GH yanıtı azalır. Gelişen subklinik hiposomatotropizm, kemik yapımının azalmasına katkıda bulunur (98).

GLUKOKORTİKOİDLERİN KEMİK ÜZERİNE OLAN İNDİREKT ETKİLERİ

Glukokortikoidler duodenumda spesifik kalsiyum kanallarının ekspresyonunu azaltarak ve D vitamininin etkilerini engelleyerek gastrointestinal kanaldan kalsiyum emilimini inhibe ederler. Renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu inhibe ederler (89). Bu etkilerin sonucu olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir. Fakat yapılan çalışmalarda GİO'lu çoğu hastada belirgin artmış parathormon (PTH) düzeyinin olmadığı saptanmıştır. Kemik histomorfometrik analizleri; GİO'da azalmış kemik turnoveri, hiperparatroidizmde artmış kemik turnoveri olduğunu gösterir. Bu gözlemler hiperparatiroidizmin GİO'nun bulgularının gelişiminde merkezi bir rol oynamadığını göstermektedir (89,108). Glukokortikoidler PTH reseptörlerinin sayısını ve affinitesini artırarak iskelet hücrelerinin PTH'a sensitivitesini arttırmaları (96). Uzun süreli PTH seviyesindeki yükseklik osteoklast miktarını artırır, kemik rezorbsiyonunu arttırarak sonuçta kemik kaybına sebep olur. Hiperparatiroidizme sekonder gelişen osteoporozda fraktürler kemiğin trabeküler kısmından ziyade kortikal kısımda görülür (112).

Glukokortikoidler gonadotropinlerin salınımını, dolayısıyla östrojen ve testosteron üretimini inhibe ederler. Gonadal aks üzerine olan bu etkinin GİO patogenezinde ilave bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (96).

GLUKOKORTİKOİDİN İNDÜKLEDİĞİ OSTEOPOROZA TANISAL YAKLAŞIM

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozda risk faktörleri

Glukokortikoidin indüklediği osteoporoz için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (113).

- Düşük kalsiyum alımı

- Kendisinde ya da ailesinde minimal travma fraktürü hikayesi
- Onbeş yaş altı ve 65 yaş üzerinde olmak
- HRT (hormon replasman tedavisi) almayan postmenopozal kadınlar veya amenoreik bayanlar
- İnce vücut yapısına sahip olma (düşük vücut kitle indeksi)
- Hareketsiz yaşam tarzı
- Yoğun alkol alımı
- Aşırı sigara içiciliği
- Altı aydan uzun süreli olarak günde 15 mg'ın üzerinde prednizolon almak
- Romatoid artrit gibi altta yatan kemik kaybına yol açan hastalıkla birliktelik

Kemik dansitometresi

Uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda kemik mineral dansitesi (KMD); dual energy X-ray absorbsiometry (DEXA) ile ölçülür. Bu uygulamada genellikle lumber omurgalar ve femur boynu değerlendirilir. Osteoporozun DEXA ile değerlendirmelerinde iki tanım üzerinde durulmaktadır. Bunlar T ve Z skorlarıdır. Kemik mineral yoğunluğunu genç yetişkinlere göre değerlendirmede T skor, yaş ile cinsiyete göre değerlendirmede ise Z skor kullanılmaktadır. Tanı koymada T skor daha sık kullanılan parametredir. Genç yetişkin popülasyonun KMD ortalaması ve standart sapması (SD) ile tetkiki yapılan kişinin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılmasını verir. Dünya sağlık örgütünün T skoruna göre osteoporoz sınıflaması tablo-7'de gösterilmiştir. Sonuçlar aynı yaş grubu ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre olan standart deviyasyonla gösterilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu 1 SD iken, 2,5 SD osteoporozu gösterir (114,115).

Z skoru; klinik açıdan T skoru kadar değerli olmamakta birlikte, Z skorundaki normalden sapmalar hastanın mutlaka metabolik kemik hastalıkları ve ikincil osteoporoz nedenleri açısından detaylı bir şekilde araştırılmasını gerektirir. Kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasında kuvvetli bir ters orantı mevcuttur. Kemik yoğunluğunun standart sapmasındaki her düşüşün kırık insidansında 2-3 kat artışa karşılık geldiği kabul edilmektedir. Dual energy X-ray absorbsiometry taramaları steroid tedavisinin başlangıcında ve sonrasında düzenli olarak yapılmalıdır (116,117).

Kemik dansitometresi sonuçlarına göre osteoporozu olan hastalar veya T skoru -1,5'un altında olan osteopeni hastaları steroidin indüklediği kemik kaybı açısından yüksek riskli kabul edilmektedir (113).

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kemik mineral yoğunluğuna göre tanı sınıflaması

Tanım	T- skoru	Kırık riski
Normal	T- skor > -1	Düşük risk
Osteopeni	-1 > T- skor > -2,5	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	T-skor < -2,5	Yüksek risk
Yerleşik Osteoporoz	T-skor < -2,5 ve kırık varlığı	Çok yüksek risk

T skoru -2,5'un altında veya kırık mevcudiyeti varsa antirezorbtif tedavi başlanmalıdır. T skoru -1,5 ile -2,5 arasında veya kemik kaybı açısından bir yada daha fazla risk faktörü varsa koruyucu tedavi açısından planlama yapılmalıdır (113).

T skoru -1,5 ile 0 arasında olan hastalar 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Eğer lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda %4'den fazla veya kalça kemik mineral yoğunluğunda %7'den fazla azalma saptanırsa antirezorbtif tedavi planlanmalıdır. Stabil kemik mineral yoğunluğu olan hastalar ve T skoru > 0 olan hastalar steroid tedavisi devam ediyorsa her 3-5 yılda bir değerlendirilmelidir (118).

OSTEOPOROZDA RUTİN LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları, genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak, sekonder osteoporozda belirgin değişiklikler görülür. Sekonder osteoporoz olasılığını dışlamak için, aşağıdaki laboratuvar testlerinin mutlaka yapılması gereklidir (119). Bunlar;

- Hemoglobin
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Lökosit ve lökosit formülü
- Açlık kan şekeri
- Kreatinin
- Serum kalsiyum, fosfor
- Total alkalin fosfat
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tam idrar tetkiki

Yukarıdaki testler yapılarak sekonder osteoporoz nedenlerinden; diyabet, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler dışlanabilir. Aşağıdaki testler de yapılarak, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar dışlanabilir. (119).

- Yirmidört saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı
- 25 (OH) D, gerektiğinde 1.25 (OH)₂D
- TSH, serbest T₄, serbest T₃
- Intakt parathormon (PTH)
- LH, FSH, Prolaktin
- Plazma testosteron veya östradiol düzeyleri
- Serum kortizol düzeyi
- Bence Jones proteini

Kalsiyum ve fosfor iskelet mineralizasyonu için gerekli ana yapı taşlarıdır. Kalsiyumun 24 saatlik idrar değerlerine bakılarak hastada Ca malabsorbsiyonu veya aşın Ca atılımı saptanabilir. Gerek 24 saatlik idrarda Ca atılımı, gerekse sabah idrarında Ca/kreatinin oranlarının saplanması kemik yıkımının artışında kullanılan yararlı ve ucuz yöntemler olmalarına karşın, yeterince sensitif değildir. Paratiroid hormonu, kalsiyum metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur. Ayrıca kalsitriol yapımından sorumlu olan α -1 hidroksilaz enzimini stimüle eder. D vitamininin en önemli fonksiyonu, kalsiyumun intestinal emilimini artırması ve kemik mineral metabolizmasını düzenlemesidir (119).

KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

İskelet, hayat boyu yeniden yapılanmasını devam ettiren dinamik bir dokudur. Kemik döngüsü, osteoblastlar ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak, tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek için kullanılır (119).

Kemik yapımının biyokimyasal belirleyicileri

Kemik yapımının belirleyicileri; osteoblast gelişiminin farklı fazlarında, aktif osteoblastların salgıladığı direkt veya indirekt ürünlerdir. Osteoblast fonksiyonu ve kemik

formasyonunun farklı yönlerini yansıtır. Bu belirleyicilerin tümü, serum ve plazmada ölçülür. Alkalen fosfataz (ALF), osteoblastların enzimatik aktivitelerinin belirleyicisidir. Osteokalsin (OK) ve prokollajenler ise osteoblastlar tarafından kemik yapımı sırasında salgılanır. Bu biyokimyasal belirteçlerin özellikleri ve kullanımları aşağıdaki gibi özetlenebilir (119).

Alkalen fosfataz

Total ALF'nin % 50'si kemik kökenli olmak üzere karaciğer, böbrek, barsak ve plasenta kaynaklı izoenzimleri mevcuttur. Alkalen fosfataz pirofosfatı hidrolize ederek yeni sentezlenen osteoid dokuya hidroksi apatit kristallerinin yerleşmesini sağlar.

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz; osteoblast membranında lokalize bir enzimdir ve tam açıklanamayan bir mekanizma ile dolaşıma salınmaktadır. Kemiğe spesifik ALF; Paget hastalığı, osteomalazi, primer hiperparatiroidi, osteodistrofi, osteoporoz ve kemik metastazlı hastalarda değerli bilgiler verir. Kemik yapımının izlenmesinde spesifiktir.

Osteokalsin

Osteokalsin; osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemik GLa proteini olarak da isimlendirilir. Kemik matriksinin kollajen olmayan önemli proteinlerinden biridir. Osteokalsin kemik dokusu ve dentin için spesifiktir, ancak kesin fonksiyonu bilinmemektedir. Kemik matriksinde depolanmasına rağmen, serumda önemli miktarda mevcuttur. Kemik yapımının izlenmesinde OK oldukça spesifiktir. Glukokortikoid tedavisi sırasında seviyeleri düşer.

Prokollajen Peptidler

Kemikte bulunan proteinlerin %90-95'ini kollajen oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde, prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler prokollajen karboksi terminal propeptid (PICP), aminoterminal propeptid (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. Prokollajen karboksi terminal propeptid ve PINP kemik yapımının güvenilir göstergeleri olduğunu destekleyen kanıtlar olmakla birlikte, bu kollajenlerin tek sentez yeri kemik değildir.

Kemik yıkımının biyokimyasal belirleyicileri

Kemik yıkımının belirleyicileri; kemik matriksinin yıkım ürünleri ve osteoklast fonksiyonlarının göstergeleri olmak üzere iki grup altında incelenmektedir.

Hidroksiprolin

Hidroksiprolin (HOP), kollajen yapısında bulunur ve kollajen aminoasit içeriğinin %13'ünü oluşturur. Kemik yıkımında kollajenin parçalanması ile hidroksiprolin dolaşıma ge-

çer. İdrarda hidroksiprolin atılımı, kemik yıkımı ile aynı yönde değişiklik göstermektedir. İdrar hidroksiprolini, kalorimetrik ve HPLC yöntemleri ile ölçülür. İdrar hidroksiprolininin kemik dışı kaynakları ve diyetten emilimi nedeniyle kemik yıkımının spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmez.

Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Piridinolin (PD) ve deoksipiridinolin (DPD) olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden salınırlar. Piridinolin ve deoksipiridinolin %40-50'si serbest olarak, %50-60'ı ise peptide bağlı çapraz bağlar olarak idrarla atılırlar. Yirmidört saatlik idrarda piridinolin ve deoksipiridinolin ölçümünün yanı sıra serumda da miktarı saptanabilir.

Tip I Kollajenin Telopektidleri

Tip I kollajen, kemiğin organik matriksinin %90'dan fazlasını temsil eder. Tip I kollajen, heliks şeklinde bir proteindir. Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların %40'ı serbest piridinyum, % 60'ı peptide bağlı çapraz bağlar olarak salınır. Bu grupta üç biyokimyasal belirleyici (CTX-I, NTX-I, ICTP(CTX-MMP)) vardır. CTX-I ve NTX-I idrar ve serumda ölçülürken, ICTP sadece serumda ölçülmektedir. Tip I kollajenin telopeptidleri, kemik rezorbsiyon oranını gösterir. Klinikte, KMD ölçümünden bağımsız olarak kemik kaybını ve kırık riskini belirlemek için kullanılır.

Kemik Sialoproteini (Osteopontin)

Kemiğin kollajen olmayan matriksinin %5-10'nu oluşturan sialoprotein, aktif osteoblastlar ve odontoblastların majör sentetik ürünü olduğu gösterilmiştir.

Kemik sialoproteininin ölçümü, serumda yapılmaktadır. Kemik yıkımından sorumludur.

Tartarata Dirençli Asit Fosfataz

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta olmak üzere birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemikte ise hem osteoblast, hem de osteoklastlarda mevcuttur. Tartarata dirençli asit fosfataz (TDAF), sadece osteoklastlarda bulunur. Tartarata dirençli asit fosfataz matriks yıkım ürünlerine ait piridinolin, deoksipiridinolin, tip I kollajenin telopeptidleri (CTX, NTX) gibi biyokimyasallar kadar spesifik değildir.

Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicilerinin Kemik Kaybı ve Kırık Riskinin Tahmininde Kullanımı

Osteoporozun oluşması önlenerek, hem bireylerin yaşam kalitesi korunur, hem de tedavinin getireceği ekonomik yük önlenir. Osteoporoz ve oluşacak kırıkların önlenmesi

için, kırık riski taşıyan hastaların saptanması önemlidir. Osteoporotik kırıkların oluşmasında kemiğin kalitesi, yapısal sağlamlığı, KMD ve kemik döngüsü çok önemlidir (119).

Araştırmalar, immün yöntemlerle yapılan kemiğe spesifik ALF ve OK ölçümlerinin, kemik yapımını en iyi göstergeleri olduğunu kanıtlamaktadır. İdrar PD ve DPD, serum ve idrar CTX, üriner NTX ölçümleri kemik yıkımının duyarlı göstergeleri olarak önerilmektedir. Her ne kadar, her belirleyicinin bir takım dezavantajları varsa da, en hassas belirleyicilerin birlikte kullanılmasıyla erken kemik kaybı saptanabilir ve tedavilerin etkinliği izlenebilir (119).

GLUKOKORTİKOİDİN İNDÜKLEDİĞİ OSTEOPOROZDA TEDAVİ

Glukokortikoidin indüklediği kemik kaybı önlenabilir ve tedavi edilebilir (9). Kemik kaybı tedavinin ilk 3-6 ayında belirgin olduğundan koruyucu önlemlere steroidin reçete edildiği günden itibaren başlanmalıdır (10). Kemik kaybı olmayan hastalarda primer koruyucu önlemlerin uygulanmasındaki gecikmeler hasara yol açar. Zamanında müdahale edildiğinde ise bu hasara bağlı gelişebilecek komplikasyonlar önlenabilir. Ek olarak steroid tedavisi alacak olan kemik kaybının farklı derecelerine sahip hastalar da tedaviden büyük fayda göreceklerdir (120). Önlemlerin hem farmakolojik, hem de non-farmakolojik tedavileri içermesi gerekir. Farmakolojik tedaviler; kalsiyum ve kolekalsiferol, bifosfonatlar, salmon kalsitonin, östrojen replasmanı ve selektif östrojen reseptör modülatörleri gibi antirezorptif tedavileri ve ilk anabolik ajan olan rekombinant paratiroid hormonunu içermektedir (120).

Bütün hastalarda yaşa, steroidin doz ve süresine bakılmaksızın genel yaklaşımlar uygulanmalıdır (Tablo 8). Mümkün olan en düşük efektif dozda kortikosteroid kullanılmalı, çünkü her doz azaltımı kemik kitlesine yararlı etki yapar. Tüm hastalara kilo kontrolü ve kardiyovasküler egzersizler önerilir. Düzenli yürüyüşler, vücut ağırlığını koruyucu tarzdaki egzersizler önerilir (90,120). Egzersizler, fraktür ile ilgili risk faktörlerini modifiye ederler; kas kütlesini ve gücünü artırır, denge ve koordinasyonu geliştirirler. Böylece düşme eğilimi azalır (121). Diğer önemli öneriler osteoporoz için değiştirilebilir risk faktörleri olan sigara içimi, alkol kullanımı ve kafein alımının düzenlenmesidir. Diyetle kalsiyum ve D vitaminini dengeli bir şekilde almaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (120). Kaliteli beslenme ve diyetle yeterli miktarda kalsiyum alınması yanında süt, yoğurt, peynir gibi çiftlik ürünlerinin her gün tüketilmesi tüm hastalara tavsiye edilmelidir (90). D vitamini, GIO tedavisinde önemli bir adjuvan rol oynar. D vitamini, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu ve distal tübüllerdeki reabsorpsiyonunu artırır. Kalsiyum hemostazındaki rolüne ilaveten, kas gerginliği ve dayanıklılığının idamesinde fonksiyon görür (122). Serum 25-OH vit-D düzeyi

normal sınırın üst düzeyinde olmalı ve çok hafif bir eksiklik saptandığında tedavi başlanarak yakın izlem sürdürülmelidir. Amerikan Romatoloji Derneğinin (ACR) 2001 yılı önerilerine göre; 5 mg veya daha yüksek doz prednizon kullanan olgulara 800 IU/gün vit-D3 (kolekalsiferol) başlanmalıdır (98). Kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu GİO'nun önlenmesinde oldukça etkili bir seçenektir. Yapılan çalışmalar, kalsiyum ve D vitamini kombinasyonunun kalsiyumun tek başına verilmesinden daha etkili olduğunu göstermiştir (123,124).

Glukokortikoid kullanımı sonucu hipogonadizm gelişme olasılığı nedeniyle serum seks hormonları ölçülmeli, gerektiğinde hormon replasmanı (postmenopozal kadın ve mens düzensizliği olan premenopozal kadınlarda östrojen ve/veya progesteron, erkeklerde de gereken olgulara testosteron replasmanı) yapılmalıdır (98).

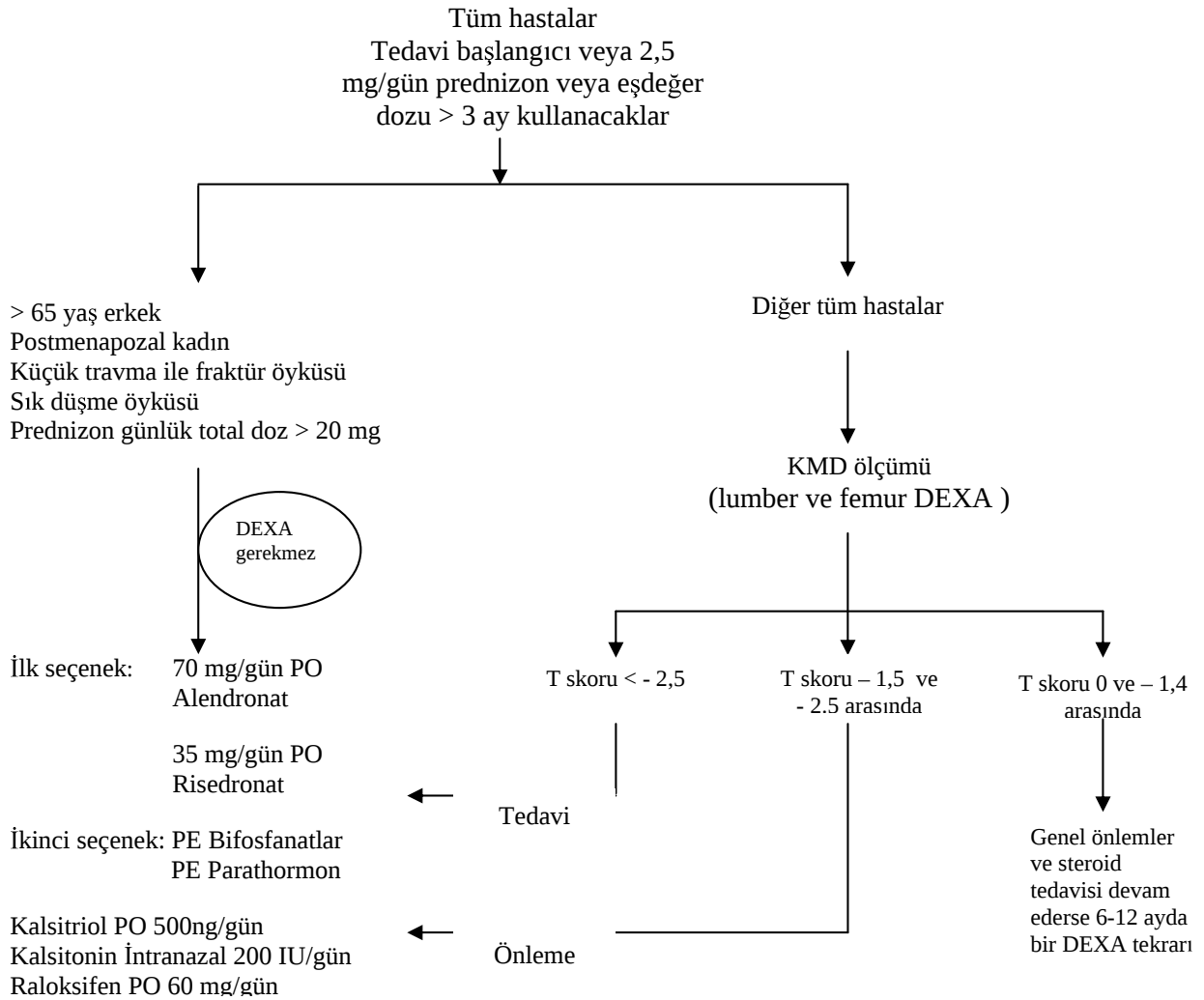
Tablo 8. Osteoporoza karşı genel koruyucu önlemler

Hastaların 1200-1500 mg/gün kalsiyum, 800 IU/gün kolekalsiferol alması sağlanmalı
Hastalığı kontrol altında tutan en düşük doz kortikosteroid verilmeli
Uygunsa topikal kortikosteroid kullanılmalı
Kalsiyum ve D vitamininden zengin diyet önerilmeli
Kilo alımı düzenlenmeli ve kardiyovasküler egzersiz önerilmeli
İdeal vücut ağırlığı korunmalı ve mümkünse kas kitlesi arttırılmalı.
Tütün ürünlerinin kullanımından kaçınılmalı
Alkol ve kafein alımı sınırlandırılmalı
Her bir hasta düşme riski yönünden değerlendirilmeli
Gerekirse fizik tedavi uzmanına konsülte edilmeli

Üç aydan fazla süreyle kortikosteroid tedavisi alacak hastalara kemik kaybını azaltıcı profilaktik tedavi önerilmelidir. Üç ayda kısa süreli kortikosteroid tedavisi alacak hastalar için tedavi önerilmemektedir (125,126).

Steroid başlanacak bütün hastalar kemik kaybını önleyici genel tedbirleri uygulamalıdır. Klinisyenler her bir hastanın osteoporoz ve fraktür için risk faktörlerini bilmelidir. Basitçe postmenopozal kadınlar, 65 yaş üstü erkekler, hafif travmayla oluşmuş herhangi bir kemikteki kırık, sık düşme hikayesi olan hastalar veya 20 mg/gün prednizon alan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Bu kriterlerden herhangi birine sahip hastalarda KMD ölçümüne gerek duyulmadan KS tedaviyle birlikte oral bifosfonat tedavi başlanmalıdır. Üç ay süresince steroid tedavisine ihtiyaç duyan, ancak yukarıda sayılan risk faktörlerinin hiçbirini taşımayan hastalar tedaviye başlanmadan önce DEXA ile değerlendirilmelidir. T skoru -1,5'un altında olan hastalara oral bifosfonat tedavi başlanmalıdır. Uzun süre steroid tedavisi alacak hastalarda femur ve lomber DEXA ile tedavi öncesi taramanın yapılması gereklidir. Steroid tedavi devam ettiği sürece KMD 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Steroid tedavisi

sonlandırılan hastalarda normal KMD değerlerine ulaşınca kadar osteoporoz tedavisine devam edilmelidir. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoza karşı koruma ve tedavide ilk seçenek potent oral bifosfonatlar olmalıdır (alendronat 70 mg/hafta veya risedronat sodyum 35 mg/hafta). Bu ilaçları aldıktan sonra 60 dakika dik duramayan veya özafajiti olan hastalara parenteral bifosfonatlar verilebilir. Premenopozal kadınlarda iyi bir kontrasepsiyon sağlanmalı, buna rağmen gebe kalanlara bifosfonatlar yerine D vitamini metabolitleri veya kalsiyum ve inaktif D vitamini verilmelidir. Ciddi derecede azalmış kemik mineral dansitesi varlığında ($T < -3,5$) veya aktif osteoporotik kırık varlığında birinci tedavi seçeneği olarak anabolik ajanlar (parathormon) tedavide kullanılabilir (120). Steroid kullanacak hastalarda osteoporoz profilaksisi ve tedavisine yaklaşım algoritma olarak şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi için algoritma

HASTALAR VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, sistemik glukokortikoid tedavi başlanan, düzenli olarak kontrollere gelen 40 pemfigus vulgarisli hasta ve yaş, cinsiyet ve yaşam koşulları açısından hastalarla benzer özelliklere sahip 34 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde kırık öyküsü sorgulandı. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Demografik özellikleri kaydedildi. Vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) ile bel kalça oranı (BKO) hesaplandı. BKO oranı erkeklerde $>0,8$; kadınlarda $>0,9$ olduğunda santral obezite lehine değerlendirildi. Hastaların VKİ ($\text{ağırlık/boy}^2 = \text{kg/m}^2$ olacak şekilde) hesaplandı. VKİ; 18 kg/m^2 altında olanlar düşük kilolu, $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ olanlar normal kilolu, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ olanlar fazla kilolu, $30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez, 40 kg/m^2 ve üstü olanlar aşırı kilolu olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm olgular, diğer hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, guatr vs.) yönünden sorgulandı. Tüm olgularda ve ailelerinde kırık öyküsü ve osteoporoz varlığı araştırıldı. Tüm olgular yaşam şekli, sigara ve alkol kullanımı, günlük kalsiyum alımı, osteoporoz yapabilecek ilaçların alımı yönünden sorgulandı ve kayıtları alındı. Olgulara yaşam tarzlarını belirlemek üzere sorular yöneltilerek ev hanımı veya masa başında sürekli çalışan, düzenli fiziksel aktiviteye katılmayan bireyler inaktif olarak belirlendi. Kadın olgular menopoz, erken menopoz ve cerrahi menopoz varlığı yönünden sorgulandı.

Günlük kalsiyum alımını değerlendirirken; 2 su bardağı süt veya yoğurda ek olarak 2 kibrit kutusu kadar peynir alan hastalar normal kabul edildi.

Laboratuar olarak tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Celal-DYP 3700 (optik scatter lazer yöntemi) ile çalışıldı. Glukoz, kreatinin, alanin transferaz (ALT), albümin, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) Architect C16000 cihazıyla enzimatik yöntem ile bakıldı. Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), total T4 (tT4), total T3 (tT3), kortizol ve parathormon Modular E170 otoanalizatörü ile elektrokemilimmunoassans yöntemi ile çalışıldı. Kemik metabolizma testlerinden osteokalsin değeri İmmulite 1000 otoanalizatörü ile kemilimmunoassans yöntemi ile çalışıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlık periyodu sonrasında sabah saatlerinde alındı. Sekonder osteoporoz saptanan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Kemik yıkımı göstergesi olarak kabul edilen piridinolin, deoksipiridinolin ve hidroksiprolin için; hidroklorik asit ile muamele edilmiş 24 saatlik idrar toplandı. Örnekler 80 °C’de saklandı. Çalışma günü çözündürülerek 100 °C’lik etüvde 16 saat kalacak şekilde bekletildi ve sonrasında HPLC kiti ile çalışıldı.

Toplanan 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor çalışıldı. Kreatinin klirensi (24 saatlik idrar volümü x idrar kreatinini) / (plazma kreatinini x1440) hesaplandı.

Kemik mineral yoğunluğu (KMD; g/cm²) DEXA yöntemi ile Hologic Discovery serisi teknoloji kullanılarak ölçüldü. Her hastada lomber bölgeden antero-posterior (L1-L4 vertebralar) ve femoral bölgeden (boyun, trokanter majör, intertrokanterik bölge, total ve wards üçgeninde) ölçüm yapıldı. Osteoporoz ve osteopeni tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alındı. T skor değerlerine göre -1’in üstü normal, -1 ve -2,5 arası osteopeni, -2,5’den küçük değerler osteoporoz olarak değerlendirildi.

Pemfiguslu hastalar tutulumuna göre mukokutanöz ve mukozal olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar tedavinin başlangıcındaki glukokortikoid dozuna göre; başlangıç aşamasında 80 mg/gün altındaki dozlar, 80–120 mg/gün arasındaki dozlar ve 120 mg/gün üzerindeki dozlar olarak üç grupta sınıflandırıldı. Ayrıca kortikosteroid maruziyet sürelerine göre; 6aydan az kullananlar kısa, 6 ay-5 yıl arası kullananlar orta, 5 yıldan fazla kullananlar ise uzun maruziyet süresi olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler çapraz tablolar haline getirilerek Khi-kare analizi ile test edildi. İki bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılması için Student's t testi kullanıldı.

Analizler hipotez çift yönlü olup $p < 0,05$ ise önemli farklılık olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15.0 for windows (SPSS inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma klinik ve histopatolojik olarak pemfigus tanısı konulmuş 27 kadın (%68) ve 13 erkek (%32) olmak üzere toplam 40 kişiden oluşan hasta grubuyla, 25 kadın (%74) ve 9 erkekten (%26) oluşan toplam 34 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet oranları, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler (A.D. = anlamlı değil, $p>0.05$)

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=34)	p
Yaş	44,88 ± 11,68	48,97 ± 15,06	>0.05
Kadın/Erkek oranı (n)	27/13	25/9	>0.05
VKİ	25,77 ± 4,44	26,85 ± 4,01	>0.05
BKO	0,94 ± 0,25	0,90 ± 0,08	>0.05

Hasta ve kontrol grubu arasında sigara, alkol alımı açısından fark yoktu. Menapoz varlığı açısından bakıldığında hasta grubundaki 13 olguya karşın kontrol grubunda 6 olgu olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Khi-kare testi ile yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun inaktif yaşam tarzı ile kırık öyküsü varlığı açısından aralarında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $\chi^2=7,349$, $p=0.007$; $\chi^2=8,159$, $p=0.004$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda yaşam şekli ve kırık öyküsü varlığının dağılımı

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=34)	p
İnaktif yaşam tarzı, n (%)	31 (%78)	16 (%47)	$p=0.007$
Kırık öyküsü var, n (%)	11 (%28)	1 (%3)	$p=0.004$

Günlük kalsiyum alımı, ailede kırık öyküsü, ailede osteoporoz öyküsü açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubundaki tüm olguların sistemik kortikosteroid tedavisinin başlandığı tarihten itibaren profilaktik kalsiyum ve inaktif D vitamini aldıkları saptandı.

Pemfigus vulgarisli hastalarımızın % 68'i kadındı. Bu kadın hastaların % 44'ü postmenopozal iken, % 4'ü cerrahi menapozda idi. Hasta grubunda erken menapoza giren olgu saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun kadın cinsiyeti arasında; menapoz, erken menapoz, cerrahi menapoz açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Pemfiguslu hastalar tutuluma göre incelendiğinde 30 hastada (%75) mukokutanöz, 10 hastada (%25) mukozal tutulum mevcuttu. Hastaların tanı süreleri 2 ile 168 ay arasında değişmekteydi. Hastalar tedavinin başlangıcındaki glukokortikoid dozuna göre incelendiğinde; % 35'nin başlangıç aşamasında 80 mg/gün altındaki dozlara, % 52'sinin 80–120 mg/gün arasındaki dozlara, % 13'ünün ise 120 mg/gün üzerindeki dozlara maruz kaldıkları saptandı.

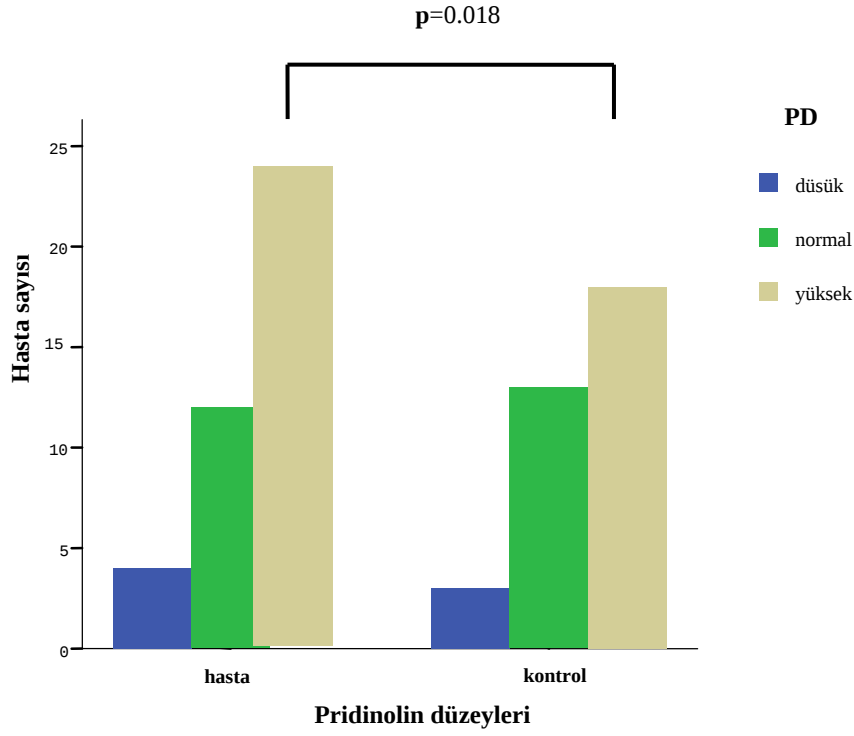
İdrar kalsiyum atılımı hasta grubunda $15,43 \pm 7,88$ mg/dl iken kontrol grubunda $10,07 \pm 7,17$ mg/dl saptandı. Student's t testiyle yapılan değerlendirmemizde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Glukokortikoid kullananlarda kemik yıkımının artması neticesinde idrarda artması beklenen belirteçler; piridinolin/kreatinin, deoksi piridinolin/kreatinin ve hidroksiprolin/kreatinin düzeyleri hidroklorik asit ile muamele edilmiş 24 saatlik idrarda değerlendirildi (Tablo 11).

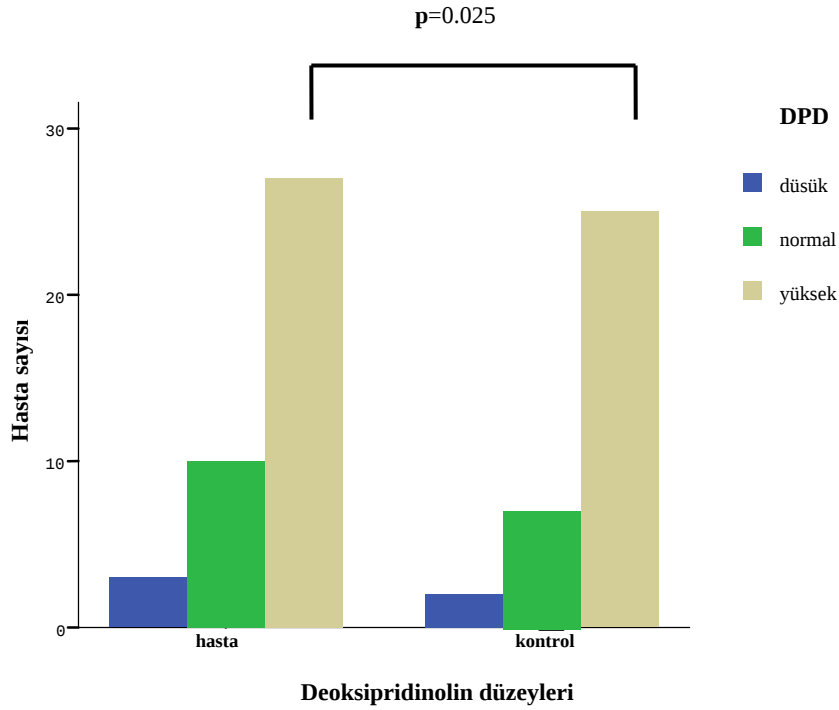
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubundaki kemik yıkım belirteçlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=34)	p
Piridinolin/kreatinin(pmol/μmol)	$517,47 \pm 669,86$	$220,93 \pm 256,99$	0.018
Deoksi piridinolin/kreatinin (pmol/μmol)	$138,82 \pm 185,75$	$62,22 \pm 65,01$	0.025
Hidroksiprolin/kreatinin (pmol/μmol)	$14,94 \pm 5,30$	$13,67 \pm 4,83$	0.287

Student's t testiyle yapılan değerlendirmede hidroksiprolin için fark istatistiksel olarak anlamsız iken, piridinolin ($p=0.018$) ve deoksi piridinolin ($p=0.025$) için istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 3,4).

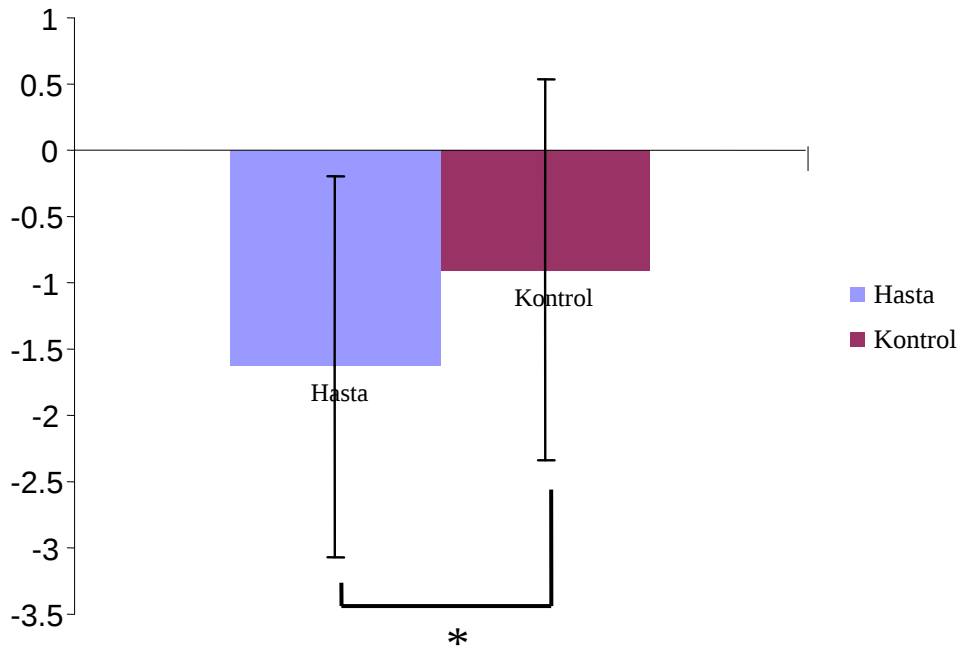


Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunun piridinolin değerlerinin karşılaştırılması (Normal değerler; erkek= 20-61 pmol/μmol, kadın=22-89 pmol/μmol).



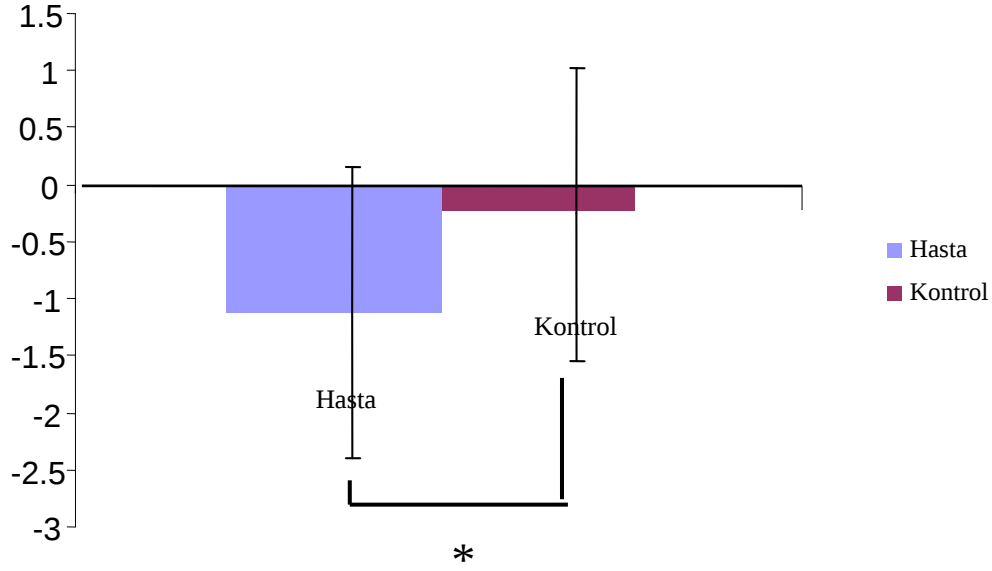
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun deoksipridinolin değerlerinin karşılaştırılması (Normal değerler; erkek= 4-19 pmol/μmol , kadın=4-21 pmol/μmol).

Hasta ve kontrol grubunda DEXA yöntemiyle yapılan kemik dansitometresin de lumber ve femur bölgenin total T ve total Z skorları değerlendirildi (Şekil 5-6). Buna göre 13 hasta (%32,5) osteoporoz, 13 hasta osteopeni (%32,5) ve 14 hasta (%35) ise normal olarak değerlendirildi. Student's t testiyle yapılan karşılaştırmada femur total T skor ve total Z skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Buna karşın lumber bölgenin total T skor (Şekil 5) ve total Z skorlarında (Şekil 6) hasta ve kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla $p=0.034$, $p=0.006$) (Tablo 12).



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun lumber DEXA T skorlarının karşılaştırılması (* $p=0,034$)

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerden lumber total T skoru; hasta grubunda pemfigusun tutulum şekli (Tablo 13), glukokortikoid dozu (Tablo 14) ve glukokortikoid maruziyet süresine göre (Tablo 15) Khi-kare testi ile değerlendirildiğinde aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun lumbar DEXA Z skorlarının karşılaştırılması (* p=0,006)

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun DEXA sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=34)	p
Lumber total T skor	-1,633 ± 1,4341	-0,906 ± 1,4516	0,034
Lumber total Z skor	-1,123 ± 1,2791	-0,261 ± 1,3177	0,006
Femur total T skor	0,088 ± 0,8428	0,235 ± 0,8071	0,446
Femur total Z skor	0,450 ± 0,8096	0,718 ± 0,7703	0,154

Tablo 13. Hastaların DEXA total T skor sonuçlarının pemfigus tutulumuna göre dağılımı ($\chi^2=1,524$, p=0.467)

Pemfigus tutulum şekli	Osteoporoz (n)	Osteopeni (n)	Normal (n)	Total
Mukokutanöz	11	10	9	30
Mukozal	2	3	5	10
Toplam (n)	13	13	14	40

Tablo 14. Hastaların DEXA total T skor sonuçlarının glukokortikoid dozuna göre dağılımı ($\chi^2=3,348$, p=0.501)

Glukokortikoid dozu/gün	Osteoporoz %, (n)	Osteopeni %, (n)	Normal %, (n)	Total
<80 mg	% 10 (4)	% 17,5 (7)	% 7,5 (3)	14
80-120 mg	% 17,5 (7)	% 12,5 (5)	% 22,5 (9)	21
>120 mg	% 5 (2)	% 2,5 (1)	% 5 (2)	5
Toplam (n)	% 32,5 (13)	% 32,5 (13)	% 35 (14)	40

Tablo 15. Hastaların DEXA total T skor sonuçlarının glukokortikoid maruziyet sürelerine göre dağılımı ($\chi^2=2,866$, p=0.581).

Glukokortikoid maruziyet süresi	Osteoporoz %, (n)	Osteopeni %, (n)	Normal %, (n)	Total (n)
<6 ay	% 10 (4)	% 10 (4)	% 12,5 (5)	13
6 ay-5 yıl	% 20 (8)	% 12,5 (5)	% 17,5 (7)	20
>5 yıl	% 2,5 (1)	% 10 (4)	% 5 (2)	7
Toplam %, (n)	% 32,5 (13)	% 32,5 (13)	% 35 (14)	40

TARTIŞMA

Pemfigus, deri ve mukoz membranları tutan, nedeni bilinmeyen, kronik otoimmün büllöz bir hastalıktır. Genellikle orta-ileri yaşta ve her ırkta görülebilir (5).

Pemfigusun kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görüldüğü kabul edilmektedir (1,5). Ancak yapılan bazı çalışmalarda kadınlar hafif üstünlük gösterebilmektedir. Ülkemizde Uzun ve ark. çalışmalarında erkek kadın (E:K) oranını 1:1.35 olarak saptamışlardır. Benzer sonuçlar İtalya, Kuveyt ve Hırvatistan'da da bulunmuştur (127-129). Turgutalp ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde E:K oranı 1:2 olarak rapor edilmiştir (46). Bizim çalışmamızda 13 erkek, 27 kadın olup, E:K oranı 1:2 olarak bulunmuştur.

Pemfigus en sık 50 ile 60 yaşlarında başlamakla birlikte; yaş aralığı geniş olup, çocuk ve yaşlılarda da tanımlanmıştır (1,11). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; hastaların çoğunluğunun 40-50 yaş arasında olduğu bildirilmiştir (2,46). Hastalarımızın yaşları 19-67 arasında olup ortalama yaş 44 olarak saptandı.

Pemfigus vulgaris en sık görülen pemfigus formudur. Çok sayıda çalışmada %58 ile %94 arasında değişen oranlarda olmak üzere en sık görülen form PV olarak bildirilmiştir (2, 130-132). Ülkemizde yapılan çalışmalarda PV %90 ile %94 oranında değişen oranlarda olmak üzere en sık görülen pemfigus tipi olarak bildirilmiştir (46, 133-135).

Hastaların en az yarısında hastalık oral mukozadan başlar. Oral mukozadan başlamasa bile daha sonra hastaların çoğunda oral mukoza tutulumu gözlenir (26). Hastalık süresince hastaların %90'ından fazlasında oral tutulum meydana geldiği saptanmıştır (46,133-135). Pemfigus vulgarisli hastalarımızın %25'inde sadece mukozal tutulum, % 75'inde ise mukokutanöz tutulum mevcuttu.

Hastalardaki ağırlı oral erozyonlar beslenme problemleri oluşturarak günlük kalsiyum alımında yetersizliğe yol açabilir. Vermaat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kaliteli beslenme ve diyetle yeterli miktarda kalsiyum alınması yanında; süt, yoğurt, peynir gibi çiftlik ürünlerinin her gün tüketilmesi tüm hastalara önerilmiştir (90). Diyetle kalsiyum ve D vitaminini dengeli bir şekilde almaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (120). Tanı konulduğu andan itibaren tüm hastalarımıza kalsiyum açısından zengin olan süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi konusunda tavsiyede bulunulmasına rağmen, hastalarımızın %45'inde (n=18) diyetle yetersiz kalsiyum alımı tespit edildi.

Pemfigus vulgariste hastalık oral mukozadan başladıktan bir süre sonra deri lezyonları ortaya çıkabilmektedir. Ryan ve arkadaşları hastalığın %66 oranında oral mukozadan

başladığını ve oral lezyonlar ile generalize erüpsiyon arasındaki sürenin ortalama 4 ay olduğunu bildirmişlerdir (136). Turgutalp ve arkadaşları yaptığı çalışmada hastalığın %52 oranında oral mukozadan başladığını, oral lezyonlar ile generalize erüpsiyon arasındaki sürenin ortalama 8 ay olduğunu saptamışlardır (46).

Wolff ve arkadaşları yaptığı çalışmada egzersizlerin; kırık ile ilgili risk faktörlerini modifiye edeceğini, kas kütlesini ve gücünü arttıracığını, denge ve koordinasyonu geliştireceğini belirtmişlerdir. Böylece düşme eğilimi, kemik kaybı ve buna bağlı olarak kırık riskinin azaldığını belirtmişlerdir (121). Hastalarımızda oral mukozadan başlayan erozyonlardan bir süre sonra gövde oluşan erozyonlar hastaların hareketsiz yaşam tarzını tercih etmesine, bazen de immobil kalmasına neden olmuştur. İnaktif yaşam tarzının getirdiği sonuçlar; kemik koordinasyonunun sağlanmasında gerekli olan egzersiz türlerini kısıtlayarak osteoporoza yatkınlığı arttırmış olabilirler.

Psikonöral bozukluk ve otoimmün deri hastalıkları arasında patojenik bir ilişki vardır. Emosyonel stres ile tetiklenen pemfigus vakaları nadir değildir (13). Pemfigus hastalarında anksiyete ve depresyonun yüksek oranda tespit edilmesi pemfigus vulgaris etiyolojisinde emosyonel faktörlerin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (21). Ayrıca depresif duruma bağlı inaktif yaşam tarzı da egzersiz kısıtlaması yaratarak osteoporoza yatkınlık sağlamaktadır. Hastalarımızın % 23'ünde (n=9) inaktif yaşam tarzı saptandı.

Kortikosteroidlerin sistemik uygulanması ile beraber adjuvan tedavi olarak immünosupresif ilaçların kullanılması pemfiguslu hastaların prognozunu dramatik olarak düzeltmiştir (2). Yaklaşık % 70-100 mortalite oranı ile 1950'li yıllara kadar ölümcül bir hastalık olarak bilinen pemfigusta mortalite sistemik kortikosteroidlerin kullanıma girmesiyle %30'lara kadar düşmüştür. İmmünosupresif ilaçların da tedaviye eklenmesi ile mortalite oranı %6'ya kadar düşmüştür (7,55,64). Prognozu kötü olarak bilinen pemfigusta, erken tanı ve düzenli tedavi mortaliteyi önemli oranda azaltmıştır. Mortalite genellikle hastalığa ve/veya tedavi komplikasyonlarına bağlıdır (55).

Önceleri başlangıçta yüksek doz prednizon kullanılması önerilmekteyken, günümüzde orta ve düşük doz steroid kullanımını önerilmektedir. Bu yaklaşımın daha az komplikasyona sebep olduğu ve mortalite oranını azalttığı kabul edilmektedir (54,56).

Sistemik kortikosteroidler dermatolojide immünobüllöz hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının tedavisinde oldukça sık kullanılan ajanlardır. Romatologlar ve göğüs hastalıkları uzmanları ile beraber dermatologlar dünyadaki sistemik kortikosteroid kullanımını tavsiye edenler arasında önemli bir grubu oluştururlar. Glukokortikoidlerin etkileri çok iyi bilinmektedir; ama bunlar yan etkisiz değildirler ve ne yazık ki bu yan etkiler sıklıkla

gözlenmektedir. Pek çok yan etki hem doz, hem de tedavi süresiyle doğrudan ilişkilidir (137). Bu yan etkilerden en öngörülebilir ve azaltılabileni, özellikle uzun süre steroid kullananlarda osteoporotik kemik kırık riskinde artışa yol açan hızlı kemik kaybıdır. Baltzan ve Center çalışmalarında 5 ile 10 yıl arasında değişen sürelerde kortikosteroidlerle tedavi edilenlerin üçte birinde osteoporoz gelişeceğini göstermişlerdir. Omurga ve kalçanın kırıkları artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Kalça kırıkları; yaşlı hastalarda yıllık %35 kadar yüksek mortaliteye ek olarak, %30 yatalak bırakma veya tekerlekli sandalyeye bağımlı kalma gibi osteoporozun en ciddi ve masraflı komplikasyonudur (138, 139). Dermatoloji dergilerinde ve Pub Med aramalarında GIO ve önleme ile ilgili yayınların sayısı azdır. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozdan korunma ve kabul edilebilir tedavi stratejileri birçok ulusal organizasyonda kılavuz şeklinde yayınlanmıştır. Bununla birlikte bu kılavuzların içeriği tam olarak yeterli değildir (90).

Osteoporozdan korunma önemli bir halk sağlığı meselesidir. Ülkemiz için net veriler olmamakla birlikte, Amerika'da 2005 yılında osteoporoz ilişkili kırıklar için yapılan tahmini ulusal harcama 19 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (140). Hollanda'dan Pols ve arkadaşları kalça fraktürleri için ödenen maliyeti ilk yılda 9000 euro ve takip eden her yıl için 1700 euro olarak hesaplarken, osteoporozun profilaksisi için her yıl hasta başına düşen yıllık maliyetin sadece 450 euro olduğunu bildirmişlerdir (141).

Kemik mineral dansitesi (KMD) günde 5 mg ve daha yüksek dozlarda oral prednizolon kullanan hastalarda azalır, ancak 2,5 mg/gün oral prednizolon dozlarında bile KMD'nin azaldığı gösterilmiştir (10). Amerika Romatoloji Derneği uzun dönem sistemik kortikosteroid tedavisi planlanan olgulara günlük 5 mg veya daha yüksek doz prednizon başlanması durumunda bifosfonat kullanımını önermektedir (125).

Liu ve arkadaşları; ortalama 17 ay glukokortikoid tedavi (50-150 mg/gün arasında değişen, ortalama 53 mg/gün prednizon) almış 35 dermatolojik hastanın (28'i PV, 7'si kollajen doku hastalığı olan) 28'ine (%80) bifosfonat tedavisinin başlanmadığını saptamışlardır (142).

Hastalarımızın tümüne 1000 mg kalsiyum ile beraber 880 İU D vitaminini oral olarak başlandığı, fakat hiçbirinin tedavi başlangıcında ya da sonrasında oral bifosfonat tedavi almadığı saptanmıştır.

Amerika Romatoloji Derneği önerilerine karşın, Yosipovitch ve arkadaşları tarafından 2001 yılında sunulan dermatoloji spesifik kılavuzda; uzun süreli glukokortikoid alacak hastalarda bifosfonat profilaksisi için minimum glukokortikoid dozu belirtmemiştir (143). Liu ve arkadaşları ACR'nin önerilerinin adapte edilerek uzun süreli glukokortikoid tedavisi

gereken pemfigus vulgarisli hastalarda bifosfonat profilaksisinin gecikmeden başlanması önermişlerdir (142). Bu çalışmayla aynı tarihte Summey ve Yosipovitch beraber yaptıkları dermatoloji spesifik kılavuz güncellemesinde; postmenopozal kadın, 65 yaş ve üzerine, hafif travmayla kırık anamnezi olan, sık düşme anamnezi olan veya prednizonu 20 mg/gün ve üzerinde alacak hastalar yüksek riskli popülasyon olarak belirlenmiştir (120). Bu kriterlerden birinin karşılanması durumunda glukokortikoid tedavi başlangıcında derhal (DEXA taraması olmadan bile) oral bifosfonat tedavisi önerilmektedir. Bu kriterleri karşılamayan hastalarda ise; üç ay süresince steroid tedavisine ihtiyaç duyan, ancak yukarıda sayılan risk faktörlerinin hiçbirini taşımayan hastalar tedaviye başlanmadan önce DEXA ile değerlendirilmelidir. Buna göre T skoru -1,5'un altında olan hastalara profilaktik olarak oral bifosfonat tedavi başlanması önerilmiştir (120).

Profilaktik amaçla oral olarak risedronat ve alendronat kullanılabilmektedir. Reid ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çalışmada uzun süreli, yüksek doz oral glukokortikoid tedavi (prednizon $\geq 7,5$ mg/gün veya eşdeğer doz) alan hastalara (tüm hastalar kalsiyum ve D vitamin desteği alıyorlardı) 2,5 mg/gün veya 5 mg/gün risedronat veya plasebo verilmiş ve birinci yıl sonunda DEXA ile lomber, femur boyun ve femur trokanterindeki KMD kaybı değerlendirildiğinde plasebo grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Risedronat ile kombine tedavi alan grupta vertebral kırıkta plasebo grubuna göre %70 azalma sağlanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$) (144).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) osteoporozu önleme, tanı ve tedavi panelinde GİO'un önlenmesi ve tedavisine yönelik öneriler sunmuştur. Glukokortikoid aralıklı veya düşük dozlarda (prednizon ≤ 5 mg/gün veya eşdeğeri) alındığı zaman bile osteoporozun önlenmesinin şart olduğu bildirilmiştir (145). Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kalsiyum ile birlikte D vitamini tedavisi gerekmektedir. Özellikle diyetle alım yetersizliği olanlarda bu daha da önem kazanmaktadır. Bu hastalara 1000-1500 mg/gün dozunda kalsiyum ve 800 IU/gün dozunda D vitamini verilmesi önerilmiştir (125).

Hastalarımız Summey ve Yosipovitch'in hazırladıkları kılavuza göre bifosfonat profilaksisi açısından irdelendiğinde; DEXA sonuçlarına göre hastaların %52'sinin ($n=21/40$) total T skorlarının $< -1,5$ olması nedeniyle bifosfonat profilaksisi önerilen grupta olduğu halde profilaksi almadıkları saptandı. Ülkemizdeki sosyal güvenlik kurumlarının ilaç geri ödeme kuralları gereğince DEXA sonuçlarına göre ancak total T skoru $< -2,5$ olanların tedavi almaları mümkündür. Hastalarımızın %33'ünün ($n=13/40$) total T skorlarının $< -2,5$ olması nedeniyle bifosfonat tedavisi önerilen grupta olduğu saptandı.

Summey ve Yosipovitch tarafından belirlenen yüksek risk kriterlerini karşılayan grup değerlendirildiğinde; 13 hasta postmenopozal kadın, 3 hasta 65 yaş ve üzeri, 11 hastada hafif travmayla kırık anamnezine sahipti. Bu kriterlerin bir veya birkaçını taşıyan toplam 17 hasta (%43) olduğu saptandı. Bunun yanında ülkemiz koşullarında DEXA sonucu olmadan bifosfonat ile profilaktik tedavi mümkün olmadığından bu gruba doğrudan profilaktik tedavi başlanması mümkün değildir. Ayrıca bu hastaların 9'unun DEXA sonucu normal bulunmuştu. Ülkemizde sosyal güvenlik kurumlarıyla bu konuda anlaşma sağlanmadığı sürece bu kılavuzların ne kadar uygulanabilir olduğu tartışmalıdır.

Van Staa ve arkadaşları oral glukokortikoid alımı ile kırık riskinde artış arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında; günlük oral glukokortikoid dozu <2,5 mg, 2,5-7,5 mg ve >7,5 mg olan hastalarda vertebral kırık açısından rölatif riskin sırasıyla 1.6, 2.6 ve 5.2 olduğu rapor edilmiştir. Bu hastalarda kalça kırığı açısından rölatif risk sırasıyla 1.0, 1.8 ve 2.3 olarak bildirilmiştir (99). Van Staa ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada sistemik glukokortikoid ile ilişkili kırık sayısını genel kliniğe başvuran hastalar arasında değerlendirmişlerdir. Bütün vertebral kırıkların %72'sinde, bütün kalça kırıklarının %47'sinde oral glukokortikoid kullanımı tespit edilmiştir (103).

Steinbuch ve arkadaşları 24 aylık bir peryod boyunca 18000'e yakın bir hasta grubunu değerlendirdikleri çalışmada glukokortikoid tedavi alanlarda kalça ve lumber kırık riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla rölatif risk 1.9 ve 2.9) (146).

Glukokortikoidlerin iskelet sistemi üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Primer etkileri osteoblast ve osteositler üzerinde görülmektedir. Glukokortikoidler; osteoblastların replikasyonu, diferansiyasyonu ve fonksiyonlarını bozar, matür osteoblast ve osteositlerin apoptozunu uyarırlar. Glukokortikoidler ayrıca osteoklastojenik etkilere sahip olup, nihayetinde kemik rezorbsiyonunu artırır (96). Glukokortikoidler osteoblast, osteoklast ve osteositler üzerine direkt hücre aracılıklı etkilerinden başka, parathormon, D vitamini metabolizması, renal fonksiyonlar, seks hormon sekresyonu ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri nedeniyle osteoporoz patogenezinde majör patolojik rol oynarlar (96).

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz ortaya çıktığı zaman trabeküler kemikler kortikal kemiklerden daha fazla etkilenmiştir. Bu nedenle osteoporoz en sık; kaburgalar, vertebralar ve pelviste özellikle ortaya çıkar (90). Hahn ve arkadaşları yaptığı çalışmada kortikosteroid tedavi almayan hastalarda kemik kitlesi kaybını metafiz (trabeküler kemikler) ve diafizlerde (kortikal kemikler) paralel saptamışlardır (147). Buna karşın Adinoff ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 10 mg/gün prednizon eşdeğeri dozdan fazla

glukokortikoid alan hastalarda metafiziyel alanlardaki kemik kaybı diafiziyel alandakinden daha fazla olarak tespit edilmiştir (148). Diğer araştırmacılar da bu bulguları doğrulamışlardır. Kemik kaybı oranı ile ilacın dozu arasında da yakın ilişki olduğu görülmüştür (90). Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz riski kümülatif doz arttıkça artar, ancak doz/risk eğrisinin şekli bilinmemektedir (147).

Kırık riski kortikosteroidlerin başlanmasıyla hızla artar ve kesilmesiyle süratle azalır (10). Anlamlı trabeküler kemik kaybı çoğu hastada 7,5 mg/gün üstündeki dozlarda ortaya çıkar. Bununla birlikte Saito ve arkadaşları 5-10 mg/gün dozlarında prednizon ve inhalar kortikosteroidlerle de kemik kaybı oranlarının arttığını göstermişlerdir (149).

Kortikosteroidler paratiroid hormonu artırarak, D vitamin sentezini ve barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak, üriner kalsiyum atılımına artırarak GİO'a katkıda bulunurlar. Uzun süreli kortikosteroid kullanan hastalarda hiperkalsiüri; kemikten kalsiyum mobilizasyonun ve azalmış böbrek tübüler reabsorpsiyonun sonucudur (150).

Tiazid grubu diüretiklerin majör etkisi böbrek distal tübülleri üzerinden renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırmak suretiyle kalsiyum atılımını azaltmalarıdır. Adams ve arkadaşları kortikosteroid tedavi alanlara günde iki defa 50 mg hidroklorotiyazid verdiklerinde ve diyetle sodyum kısıtladıklarında renal kalsiyum atılımında azalmanın yanında intestinal kalsiyum absorpsiyonunu arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle diyetle sodyum kısıtlanması ve tiazid grubu diüretiklerin verilmesi glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalarda total vücut kalsiyum dengesini iyileştirebilir (151).

Çalışmamızda da literatür ile paralel olarak idrarla kalsiyum atılımının kontrol grubuna göre fazla olduğunu belirledik ($p=0,003$). Bu bulgu glukokortikoidlerin etkisine bağlı olmakla beraber, negatif kalsiyum dengesini yansıtmaktadır. Bundan dolayı özellikle kalsiyumdan zengin beslenmeyen hastalarda osteoporoz açısından risk artabilir. İdrar kalsiyumu en ucuz bakılan kemik rezorpsiyon ürünüdür, fakat sensitivitesi düşük olduğundan pek fazla tercih edilmez (152).

Kortikosteroid kullanımıyla üriner kalsiyum atılımı artmıştır. Üriner kalsiyum yanında üriner hidroksiprolin, piridinolin, deoksipiridinolin, karboksi telopeptid ve amino telopeptid kemik rezorpsiyonunun yararlı belirleyicileridir. Bunlar GİO'nun ortaya çıkacağı hastaları önceden belirlemeye yardımcı olabilirler (152). Piridinolin (PD) ve deoksipiridinolin (DPD), diğer isimleriyle hidroksizilpiridinolin ve lizilpiridinolin olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenlerden salınırlar. Piridinolin; artiküler kartilaj, kemik, tendonlar ve vasküler yapılarda bulunurken, deoksipiridinolin ise büyük oranda kemik ve dentinde bulunur. Piridinolin ve DPD düzeyleri;

bağ dokusunda çok düşüktür ve doku cinsine göre farklılıklar gösterir. Kemik kollajen matriksi için önemli bir kaynaktır. Bu nedenle, biyolojik sıvılardaki PD ve DPD'nin önemli bir kısmı, kemikten kaynaklanmaktadır. Ölçümler için HPLC ve immün yöntemler kullanılmaktadır (119).

Loddenkemper ve arkadaşları kortikosteroid tedavi alan 238 hastada (212 kadın, 26 erkek) KMD ve kemik biyokimyasal belirteçlerini (osteokalsin, kemik ALF, B-ALP, PD, DPD ve NTX)) karşılaştırmışlardır. Osteoporoz için herhangi bir tedavi almayan bu hastaların %35,3'ünün osteoporoz, %47,5'inin osteopeni, %17,2'sinin normal kemik mineral dansitesine sahip olduklarını saptamışlardır. Osteoporozlu hastalarda B-ALP, PD, DPD ve NTX değerlerini normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda patolojik değerlerde saptanmıştır. Ayrıca osteopenisi olan hastalarda B-ALP, DPD ve NTX değerlerini normal kemik mineral yoğunluğuna sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda patolojik değerlerde saptanmışlardır. Bu biyokimyasal belirteçlerin KMD ile olan ilişkileri incelendiğinde, PD ve NTX sadece femur boyun değerleriyle korelasyon göstermiştir (153).

Kemik biyokimyasal belirteçlerinin diğer önemli kullanım alanları ise tedaviye yanıtın takibidir. Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozun tedavisinde altın standart olan bifosfonat gibi antirezorbtif ajanlarla tedavinin takibinde özellikle rezorbsiyonu yansıtan biyokimyasal belirteçlerin ölçümü faydalıdır. Keneth ve arkadaşları GIO'da kemik yapımını artıran (anabolik) teriparatid (rekombinant insan PTH) ve antirezorbtif alendronatı (bifosfonat) karşılaştırdıkları çalışmalarında; kırık riskinde azalma sağlayan hem lumber hem de femur KMD'nin istatistiksel olarak anlamlı artışı 6-12. ayda sağlandığını saptamışlardır. Fakat teriparatid için yapım biyokimyasal belirteci olan N-terminal propeptiddeki artış ile alendronat için yıkım biyokimyasal belirteci olan C-telopeptiddeki azalma istatistiksel olarak 1. ayda izlenmiştir. Bundan dolayı tedavi yanıtını değerlendirmede kırık riskinin azalmasını yansıtan KMD değişikliklerinden daha hızlı ve erken dönemde biyokimyasal belirteçlerin güvenilir yöntemler olabileceği söylenebilir (154).

Çalışmamızda kemik biyokimyasal belirteçlerinden üriner HOP, PD ve DPD değerlendirildi. Sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PD ve DPD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri 0,018 ve 0,025). Üriner hidroksiprolin değerlerinde ise anlamlı fark yoktu. Bu bulgular literatürle uyumludur. Piridinolin ve DPD düzeyleri ile osteoporoz, osteopeni, KMD değerleri arasında ise korelasyon saptanmadı.

Yukarıda GİO patogenezinde belirtildiği gibi trabeküler kayıp kortikal kayıptan daha fazladır. Buna bağlı olarak GİO'nun ilk saptandığı yer lumber vertebralardır (90). Kemik kaybı DEXA ile 6 ayda tanımlanabilir ve glukokortikoid tedavinin ilk yılı içinde kemik kitlesinin ortalama % 5'i kaybedilir. Kemik kaybı tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında daha azalmış olmakla birlikte özellikle femur boynunda olmak üzere devam eder (147). Kemik mineral dansitesi ölçümü GİO'daki fraktür riskini belirlemede de kullanılmıştır. Bu ölçümler hassas ve doğru olduğu halde kortikosteroid alanlarda fraktür riskini daha az gösterebileceği ileri sürülmüştür. İlaç kullanımıyla oluşan sekonder osteoporozda, kemik kitlesi ile kemik sağlamlığı arasında primer osteoporozda olduğu gibi direkt ilişki yoktur. Örnek olarak postmenopozal kadınlardaki KMD'deki 1 standart deviasyon azalma fraktür riskindeki 2 kat artışla sonuçlanır. Fraktür riskindeki artışın kortikosteroid kullanan hastalarda daha da büyüyebileceği belirtilmiştir (147).

Van Staa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada glukokortikoid alan ve almayan postmenopozal kadınlarda fraktür riski araştırılmıştır. Glukokortikoid alan grubun ortalamalarına bakıldığında glukokortikoid almayan gruba göre daha genç yaşta (yaş ortalamaları 64.7'e karşı 74.1), başlangıç vertebral KMD değerleri daha yüksek (T skor ortalaması -1,8'e karşı -2,6), başlangıç femur boyun KMD değerleri daha yüksek (T skor ortalaması -1,9'a karşı -2,6) ve daha az vertebral kırık oranlarına (%42,9'a karşı %58,3) sahip olmalarına karşın; birinci yılın sonunda yeni vertebral fraktür riski glukokortikoid alanlarda %16,1 iken, glukokortikoid almayanlarda %7 olarak saptanmıştır. Glukokortikoid alan grupta fraktür için göreceli risk (RR) yüksek bulunmuştur (RR=2.48, ayarlanmış RR=5.67) (155).

Çalışmamızda DEXA sonuçlarında lumber T ve Z skorunda KMD azalması saptanmış olup, literatürle uyumludur. Kemik mineral dansite değerlerindeki bu düşüklük kontrol grubuna göre anlamlı bulunmasına (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,006$) karşın, hastalardaki fraktürlerle KMD arasında korelasyon saptanmadı. Bu da kırık öyküsünü anamnez bilgileriyle saptamamıza bağlı olabilir. Çünkü GİO'da rastlanan fraktürler, özellikle vertebral bölgedekiler atravmatik olabilmekte ve asemptomatik kalabilmektedir.

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz genellikle romatolojik hastalıklarda araştırılmış olup, dermatolojik hasta grubunda yapılmış çalışma sayısı azdır. Çalışma sonuçlarımız literatürle uyumludur. Daha çok hastanın olduğu çok merkezli çalışmaların bulguları göz önüne alınarak sistemik kortikosteroid alan pemfiguslu hastalarda osteoporozu önleme ve tedavisine yönelik kılavuz hazırlanabilir.

SONUÇ

Pemfigus, deri ve mukoz membranlarda veziküller, büller ve erozyonlarla seyreden, nedeni bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır. Pemfigusun tedavisi diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kortikosteroid merkezlidir.

Bu çalışmada sistemik kortikosteroid tedavisi alan 40 pemfiguslu hasta ile 34 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu osteoporoz görülme sıklığı açısından değerlendirildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre osteoporoz sıklığı ve osteoporoza sekonder fraktür riskinde artış saptadık. Tüm hastalara sistemik kortikosteroid tedavisi başlangıcında egzersiz ve diyet önerilerinde bulunulmuş, profilaktik kalsiyum ve D vitamini tedavisi yeterli dozda başlanmıştı. Buna rağmen hastaların inaktif yaşam şeklini benimsemeleri nedeniyle egzersizleri yetersizdi.

Hastaların sadece %35'nin normal DEXA sonuçları olduğu göz önünde alındığında geriye kalan hastaların osteoporoza yönelik olarak ek tedaviye (bifosfonatlar, kalsitonin, hormon replasman tedavisi) ihtiyaçları vardı.

Sistemik kortikosteroid ile tedavi edilen pemfiguslu hastalarda tedavi başlangıcında mutlaka DEXA çekilmesi; normal DEXA sonuçlarına sahip olan hastalara profilaktik kalsiyum, D vitamin verilmesi, osteoporozu önleyici genel önerilerde bulunulması ve sistemik kortikosteroid tedavisi süresince yılda bir kez DEXA ile KMD'nin değerlendirilmesi gerekir. Dual energy X-ray absorpsiometry sonuçları düşük olanlarda antirezorbtif tedaviyi planlanmada ve tedavi süresince izlemde Endokrinoloji uzmanları ile ortak değerlendirmenin yapılması yararlı olacaktır.

ÖZET

PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA OSTEOPOROZ SIKLIĞI

Günümüzde pemfigus tedavisinin ilk basamağı, otoantikor sentezini baskılayarak hastalığı kısa sürede remisyona sokabilmektir. Bu yüzden hastalığın tedavisi nonspesifik immünosupresyon üzerine kurulmuştur. Mutlak bir kontrendikasyon olmadığı takdirde pemfigus vulgariste ilk tedavi seçeneği sistemik glukokortikoidlerdir. Kortikosteroidlerin 1950'lerde kullanımından önce pemfigus vulgaris ölümcül bir hastalıktı. Mortalitesi ilk 2 yılda %50, 5 yılda neredeyse %100 idi. Günümüzde mortalite oranı %5'in altındadır, ancak uzun dönem immünosupresif kullanımıyla ilişkili olarak morbidite oranı artmıştır.

Sistemik steroidler tedavinin temelini oluşturmaya rağmen, bu ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımları çok sayıda ciddi yan etkiye sebep olmaktadır. Osteoporoz, uzamış steroid tedavisinin majör ve önlenabilir yan etkilerinden biridir. Uzun süreli steroid tedavisi planlanan hastaların kemik kaybına yol açan risk faktörleri açısından sorgulanması gerekmektedir.

Bu çalışmada sistemik steroid tedavisi alan pemfigus vulgarisli hastaları osteoporoz açısından değerlendirmek ve bu hastalardaki osteoporoz sıklığının sağlıklı bireylerdeki sıklıkla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 2008-Mart 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğinde yatırılan 40 pemfigus vulgarisli hasta ile; yaş, cinsiyet ve yaşam koşulları açısından hastalarla benzer özelliklere sahip 34 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde kırık öyküsü sorgulandı. Hastaların ve kontrol grubunun; kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA yöntemi ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde 24 saatlik idrarda kemik yıkım belirteçleri ile kan serumunda kemik parametreleri ve sekonder osteoporozu dışlayacak biyokimyasal, hormonal tetkikler istendi. Hasta ve kontrol grubunda sekonder osteoporoz saptananlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş ortalamaları $44,88 \pm 11,68$, kontrol grubunun $48,97 \pm 15,06$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, BKO, menapoz oranları, sigara-alkol alımı açısından istatistiksel fark yoktu. Hastaların tanı süreleri 2 ile 168 ay arasında değişmekte olup, ortalama 52 aydı. Hastalar steroid dozuna göre üç kategoriye ayrıldı. Hastaların %35'i düşük doz ($<80\text{mg/gün}$), %52,5'i orta doz ($80-120\text{mg/gün}$), %12,5'i yüksek doz ($>120\text{mg/gün}$) steroid ile tedaviye başlamışlardı. Hastaların steroide maruziyet süreleri

ortalama 30 ay idi. Hastaların KMD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalça KMD değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, lumber bölge T ve Z skorları hasta grubunda anlamlı oranda düşük saptandı (sırasıyla $p=0.034$ ve $p=0.006$). Hasta grubunda osteoporoz, osteopeni ve normal DEXA oranları sırasıyla %32.5, %32.5, %35 idi. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %18, %23, %59 bulundu. Kırık varlığı açısından bakıldığında hasta grubunda daha fazla kırık mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). Hasta grubunda inaktif yaşam tarzı varlığı açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı ($p=0.007$). Kemik yıkım belirteçleri açısından bakıldığında idrarla kalsiyum atılımı, idrar piridinolin düzeyleri, idrar deoksipiridinolin düzeyleri hasta grubunda yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.018$, $p=0.006$). İdrar hidroksiprolin düzeyleri açısından her iki grup arasında fark yoktu ($p=0.287$).

Hasta grubunda steroid dozu ve steroid maruziyet süresi ile osteopeni, osteoporoz ve kemik yıkım belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sistemik kortikosteroid ile tedavi edilen pemfiguslu hastalarda tedavi başlangıcında mutlaka DEXA çekilmesi; normal DEXA sonuçlarına sahip olan hastalara profilaktik kalsiyum, D vitamini verilmesi, osteoporozu önleyici genel önerilerde bulunulması ve sistemik kortikosteroid tedavisi süresince yılda bir kez DEXA ile KMD'nin değerlendirilmesi gerekir. DEXA sonuçları düşük olanlarda antirezorbtif tedaviyi planlanmada ve tedavi süresince izlemde Endokrinoloji uzmanları ile ortak değerlendirmenin yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Pemfigus vulgaris, osteoporoz, kortikosteroid

SUMMARY

THE FREQUENCY OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS

Currently, suppressing synthesis of autoantibodies for remission of disease in a short period is the first step in management of patients with pemphigus. For this reason, therapy is based on non-specific immunosuppression. The first choice of treatment in pemphigus vulgaris is systemic glucocorticoids if there is no absolute contraindication. Prior to the use of glucocorticoids in 1950's, the natural history of pemphigus vulgaris was a devastating disease, with a 50% mortality at 2 years, and almost 100% at 5 years. Today, mortality rate is less than 5%, but morbidity rate has been increasing due to long-term immunosuppression therapy.

Unfortunately, the high doses and prolonged administration of corticosteroids which often needed to control the disease result in numerous side effects, many of which are serious. Osteoporosis is the one of the major and avoidable adverse effect of long term use of steroid treatment. Patients, who are planned to receive long term steroid treatment, should be regularly examined for bone loss.

In this study we aim to investigate osteoporosis and compare its rate between patients with pemphigus vulgaris using systemic corticosteroids and normal population.

We enrolled patients with pemphigus vulgaris (n=40) and matched controls (n=34) who were admitted to Dermatology Clinic of Dicle University Hospital in the period of January 2008-March 2009. Both patient and control group cases were investigated for the history of fracture. Bone mineral density measurements were obtained by DEXA for both groups. Bone turnover markers in 24-hour urine with blood serum bone parameters, and biochemical hormonal measurements were examined to exclude the secondary osteoporosis. Patients in both groups who have secondary osteoporosis were excluded.

Mean ages were 44.88 ± 11.68 years and 48.97 ± 15.06 years in patient and control groups respectively. There was no significant difference in terms of age, sex, body mass index, waist-hip ratio, menopause rate, alcohol, drinking and smoking between two groups. Mean follow-up period was 52 months, changing between 2- 168 months. Patients were categorized into three groups according to steroid dosage. Thirty five percent of patients was treated with low dose (<80mg/day), 52,5% with moderate dose (80-120mg/day), and 12,5% of patients with high dose (>120mg/day). The mean exposure of steroid was 30 months. The

results of femur BMD values were not differ between two groups while there is a significant difference in lumbar T ($p=0.034$) and Z scores ($p=0.006$). Osteoporosis, osteopenia and normal DEXA rate were %32.5, %32.5 and %35 respectively. Corresponding rates in the control group were found to be %18, %23 and %59 respectively. Rate of fracture in patients group was more than control group, and this was statistically significant ($p=0.004$). The acquired inactive life style was statistically different in patient group compared with control group ($p=0.007$). The bone resorption markers like urine calcium, pyridoline and deoxypyridoline levels were found to be high in patient group ($p=0.003$, $p=0.018$, $p=0.006$ respectively). Urine hydroxypyridoline levels were not different between two groups ($p=0.287$).

In patient group, we didn't find any significant relation between steroid dose, treatment time, osteoporosis, osteopenia, and bone resorption markers.

Patients with pemphigus vulgaris receiving systemic corticosteroids should be initially examined by DEXA. Patients who have normal DEXA results should be given calcium and vitamin D prophylactically and suggestions should be made for preventing osteoporosis. Patients on systemic steroid treatment should also be suggested yearly DEXA examination to evaluate BMD while on treatment. Follow up and therapy of patients with low BMD values are mandatory. Anti-resorptive drugs if needed should be instituted with consultation of Endocrinology clinic.

Key words: Pemphigus vulgaris, osteoporosis, corticosteroid

KAYNAKLAR

1. Stanley JR. Pemphigus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6nd ed, New York: McGraw-Hill Company 2003:558-567.
2. Uzun S, Durdu M, Akman A, Günaştı S, Uslular C, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-528.
3. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982;62:491-496.
4. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38:382-387.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrew's Diseases of the Skin*. 9nd ed, Philadelphia: W.B Saunders Company 2000:574-605.
6. Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. *Dermatologic Therapy* 2002;15:362-368.
7. Bystryń JC, Steiman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
8. McDonough RP, Doucette WR, Kumbera P, Klepser DG. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Value Health* 2005;8(1):24-31.
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002;13:777-787.
10. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
11. Amagai M. *Vesiculobullous diseases, Pemphigus: In Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP 2nd Ed., London: Mosby 2008;31:417-429.
12. Heng A, Nwannahudu A, Hashimoto T. Intraepidermal neutrophilic IgA/IgG antidesmocollin 1 pemphigus. *British J Dermatology* 2006;154:1018-19.
13. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and Suggestions for Pemphigus patients. *Dermatology* 2001;203:201-207.

14. Wucherpennig KW, Yu B, Bhol K, Monos SD, Argyris E, et al. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC).-linked susceptibility to autoimmunity: charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11935-9.
15. Scully C, Almeida O, Porter S.R, Gilkes J.H. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *British Journal of Dermatology* 1999; 140:84–89.
16. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis A, Mirza MN, Kumar V, et al. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993;177:419-24.
17. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous Diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, Eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed, Oxford: Blackwell Science Ltd. 2004;41:1-58.
18. Brenner S, Sason A, Sharon O. Pemphigus and Infections. *Clinics in Dermatology* 2002;20:114-118.
19. Brenner S, Bially-Golan A, Ruocco V. Drug induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16: 393-397.
20. Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, Russo A, Tur E, et al. In vitro tanin acantholysis. *Int J Dermatol* 2000;39:738-742.
21. Kaplan O. K. Pemfigus vulgaris etiyolojisiinde psikolojik etkenler, algılanan stres ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.
22. Ruach M, Ohel G, Rahov D. Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 1995;50:755-760.
23. Uzun S. Büllü hastalıklar. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. 3. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2008:807-832.

24. Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH. Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. *J Exp Med* 1983; 157(1):259-272.
25. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-Diseases of Antidesmosomal Autoimmunity. *JAMA* 1999;282(6):572-576.
26. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd Ed., Berlin:Springer-Verlag, 2000; 649-695.
27. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, et al. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol*, 2000; 143(2): 337-342.
28. Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, et al. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62-6.
29. Hertl M, Riechers R. Analysis of the T cells that are potentially involved in autoantibody production in pemphigus vulgaris. *J Dermatol*, 1999; 26(11): 748-752.
30. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem*, 2000; 275(38): 29466-29476.
31. Takeji N, Takashi H, Hiroshi S, Tamotsu E, Masayuki A. Pemfigus from immunofluorescence to molecular biology. *J Dermatol Sci* 1996;12:1-9.
32. Cozzani E, Cacciapuoti M, Parodi A, Ghohestani R, Rebora A. Desmosomes and their autoimmune pathologies. *Eur J Dermatol*, 2000; 10(4): 255-261.
33. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci* 1999; 20(2): 92-102.
34. Hanakawa Y, Matsuyoshi N, Stanley JR. Expression of Desmoglein 1 Compensates for Genetic Loss of Desmoglein 3 in Keratinocyte Adhesion. *J Invest Dermatol* 2002; 119:27-31.
35. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, et al. Pemphigus IgG, but Not Bullous Pemphigoid IgG, Causes a Transient Increase in Intracellular Calcium and Inositol 1,4,5-

- Trphosphate in DJM-1 Cells, a Squamous Cell Carcinoma Line. *J Invest Dermatol* 1995 Jan;104(1):33-7.
36. Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K, Kitajama Y. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995;105:329-33.
37. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:62-66.
38. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay: the presence of new minor subtypes of IgA pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:735-8.
39. Hisamatsu Y, Amagai M, Garrod DR, Kanzaki P, Hashimoto T. The detection of IgG and IgA autoantibodies to desmocollins 1-3 by enzyme-linked immunosorbent assays using baculovirus-expressed proteins, in atypical pemphigus but not in typical pemphigus. *Br J Dermatol* 2004;151:73-83.
40. Lin MS. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997;99:31-40.
41. Hertl M, Karr RW, Amagai M, Katz SI. Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:388-92.
42. Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus Vulgaris: The Role of IL-1 Receptor Antagonist in Pathogenesis and Effects of Intravenous Immunoglobulin on Their Production. *Clinical Immunology* 2001;100:172-180.
43. Zillikens D, Ambach A, Zentner A, Dummer R, Schüssler M, et al. Evidence for cell-mediated immune mechanisms in the pathology of pemphigus. *Br J Dermatol* 1993;128:636-43.
44. Pardo J, Mercader P, Mahiques L, Sanchez-Carazo JL, Oliver V, et al. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2005;153:222-3.

45. V'ickova-Laskosa MT, Laskosi DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: A 15-year retrospective study 1990-2004. *Int Journal of Dermatology* 2007; 46:253-258.
46. Turgutalp S.Ç, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran pemfiguslu hastaların klinik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007; 34 (2): 116-119.
47. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5):649-671.
48. Cohen LM, Skopicki DK, Harrist TJ, Clark WH. Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, Eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8nd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:209-252.
49. Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
50. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;1478-1496.
51. Oiso N, Yamashita C, Yoshioka K, Amagai M, Komai A, et al. IgG/IgA pemphigus with IgG and IgA antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2002;147:1012-17.
52. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıklarda laboratuvar tanı. *Dermatose* 2002;2: 42-46.
53. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:803-822.
54. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, A.Razzaque A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003;16:214-23.
55. Turgutalp S.Ç, Harman M. Pemfigusta Seyir ve Prognoz: 42 hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2008; 35 (1): 29-31.
56. Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295:17-23.
57. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med* 2001; 68(4-5): 268-278.

58. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149: 926-937.
59. Bystryń JC. How should pemphigus be treated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16: 562-563.
60. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:859-877.
61. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001;19:761-7.
62. Korman NJ. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2001;19:37-48.
63. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:622-628.
64. Yeh SW, Sami N, Ahmed A.R. Treatment of pemphigus vulgaris: Current and emerging treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:327-42.
65. Dupuy A, Viguier M, Bedane C, Cordoliani F, Blaise S, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol* 2004;140:91-6.
66. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed A.R. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-59.
67. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397-408.
68. VVerth VP. Systemic Glucocorticoids. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Freedberg İM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003; 2381-2388.
69. Breatnach SM, Griffiths CEM, Chalmers RJG, Hay RJ. Systemic therapy. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Oxford, Blackwell Science 2004;72.1-72.5.
70. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endoc Rev* 2000;21:55-89.

71. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2006;5:111-113.
Epub 2005 Aug 29.
72. William LC, Nesbitt LT. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:63-77.
73. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-543.
74. Braun-Falco O, Plevvig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. Berlin, Springer-Verlag 1996;1747-1753.
75. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:138-146.
76. Johannes WG Jacobs, Johannes WJ Bijlsma. *Glukokortikoid Tedavi*. In: Edward J.Harris Jr, RC. Budd, GS Firestein, MC Genovese, JS Sergeant, S. Ruddy, CB Sledge eds. 7.baskı. Güneş kitabevi 2006:859-876.
77. Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:218-21.
78. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-982.
79. Tayek JA, Katz J. Glucose production, recycling, Cory cycle and gluconeogenesis in humans: relationship to serum cortisol. *Am J Physiol* 1997;272:476-484.
80. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy-side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998;82:704-708.
81. Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:94-96.
82. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-734.
83. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.

84. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. In: Kayaalp SO, ed. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 10.baskı, Ankara: Hacettepe Taş Yayıncılık;2002:1721-1751.
85. Rennick GJ. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed. *Australians J Dermatol* 2006;47:34-36.
86. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 14:735-740.
87. Coombs RRH, Thomas RW. Avascular necrosis of the hip. *Bri J Hosp Med* 1994;51:275-80.
88. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: Diagnostic Considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:325-348.
89. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144–149.
90. Vermaat H, Kirtschig G. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in daily dermatologic practice. *International Journal of Dermatology* 2008;47:737–742.
91. Cruse LM, Valeriano J, Vasey FB, Carter CD. 2006 Prevalence of evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Clin Rheumatol* 2006;12:221–225.
92. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:98–102.
93. Lamb A, Werth V. Osteoporosis in health and disease: a dermatologist's perspective. *Dermatol Clin* 2006;24:241–249.
94. Yood RA. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: why are we doing so poorly? *J Rheumatol* 2006;33:1461–1463.
95. Devogelaer JP, Goemare S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int* 2006;17:8–19.
96. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–1328.
97. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Prev Med* 2003;36:243–249.

98. Biberoğlu S. Sekonder osteoporoz. In: Kutsal YG, ed. *Osteoporoz* 2. baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2005:61-80.
99. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383–1389.
100. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;13:7-15.
101. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323–328.
102. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, Feo D, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253–259.
103. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HGM. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:601–607.
104. Van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol* 2003;59:585–592.
105. Russcher H, Smit P, van den Akker EL, Van Rossum EF, Brinkmann AO, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:804–810.
106. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, Barlet VA, Hewisson M, et al. Osteoblastic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002;17:979–986.
107. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, et al. 11-betahydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:31–66.
108. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Guistina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004;34:593–598.
109. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel SM, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005;8:751–764.

110. Lane NE, Yao W, Balooch M, Nalla KR, Balooch G, et al. Glucocorticoid treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2006;21:466–476.
111. Canalis E, Centrella M, Burch J, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selected anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:60–65.
112. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033–4041.
113. Lambrinoudaki I, Kung C. A. Management of steroid-induced osteoporosis. *Chin Med Journal* 2000;8:681-685.
114. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis *WHO Technical Report Series 843*: Geneva 1994.
115. Kanis JA, Melton LJ. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
116. Faulkner KG. Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27(1): 81.
117. Kutsal YG. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, edt. *Osteoporoz*. 2. baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2005:103–124.
118. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998 Oct;244(4):271-92.
119. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Kutsal YG, edt. *Osteoporoz* 2. baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2005:125-145.
120. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid induced bone loss in dermatologic patients an update. *Arch Dermatol* 2006;142:82-90.
121. Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: A metaanalysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1999;9:1-12.
122. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13–19.

123. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747–1752.
124. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividono A, Pillersdorf S, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 years follow up. *J Rheumatol* 1996;23:995–1000.
125. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.
126. Bone and Tooth Society National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians; Glucocorticoid induced osteoporosis; *Guidelines for Prevention and Treatment*. London, England: 2002; 38(5): 312.
127. Naldi L, Bertoni M, Cainelli T. Feasibility of a registry of pemphigus in Italy: two years experience. Gruppo Italiano study epidemiologic in dermatologia (GISED). *Int J Dermatol*. 1993;32(6):424-7.
128. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*. 1999;38(5):351-6.
129. Ljubojević S, Lipozencić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Nov;16(6):599-603.
130. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200.
131. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The course and prognosis of pemphigus. A Review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1988; 27: 580-584.
132. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001;40:570-572.
133. Aytekin S. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1990-1999 yılları arasında takip edilen pemfiguslu olguların klinik özellikleri. XIV. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Program ve Özet Kitabında. Ankara 1999; 102-103.

134. Azizlerli G, Çiloğlu A, Murat A, Sarıca R. Pemfigus Grubu 118 Hastada Tedavi Sonuçları. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongre Kitabı. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1990; 687-692.
135. Metin A, Çalka Ö, Sert Cesur R. 1994-2000 yılları arasında kliniğimize başvuran pemfigus hastalarının klinik özellikleri. *LepraMecmuası* 2001; 32: 17-28.
136. Ryan JG. Pemphigus: A 20- year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971; 112:962-970.
137. Kyle V, Hazleman B L. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):658–661.
138. Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. Study of Osteoporotic Fractures Group. *The Lancet*. 1999;353(9161):1327.
139. Center JR, Nguyen T, Schneider D, Sambrook P, Eisman J. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* 1999;353: 878-882.
140. National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis. Available at: <http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm> (29.06.2009).
141. Pols HPA, Wittenberg J, Asten van P, et al. Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn 2002. URL www.cbo.nl.
142. Liu RH, Albrecht J, Werth VP. Cross-sectional study of bisphosphonate use in dermatology patients receiving long-term oral corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:37–41.
143. Yosipovitch G, Hoon T, Leok GC. Suggested rationale for prevention and treatment of glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients. *Arch Dermatol*. 2001;137:477-81.
144. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1006-13.
145. NIH Consensus Development Panel On Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;14:285(6):785-95.

146. Steinbuch M, Burge R, Thompson EA. Use of corticosteroids increase risk of fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:114.
147. Adachi JD, Papaioannou A. Corticosteroid induced osteoporosis detection and management. *Drug Safety* 2001;24(8):607-24.
148. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*. 1983;309(5):265-8.
149. Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995 ;57(2):115-9.
150. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storn T, et al. The effects 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*. 1988;4(1):105-13.
151. Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. *Metabolism*. 1981;30(3):217-21.
152. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1693-700.
153. Loddenkemper K, Bohl N, Perka C, Burmester G, Buttgereit F. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy. *Rheumatol Int*. 2006;26:331-336.
154. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid induced osteoporosis. *NEJM* 2007;357:2028-39.
155. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224-9.

EKLER

EK-1. Viyana şeması

GÜN	PREDNİZOLON	METİLPREDNİZOLON	DEFLAZAKORT	AZATİOPURİN
1	80	64	96	2-2,5 mg/kg/gün
2	70	56	84	veya 150 mg/gün
3	80	64	96	6 hafta
4	60	48	72	
5	80	64	96	6 hafta sonra
6	50	40	64	1-2 mg/kg/gün
7	80	64	96	
8	45	36	54	
9	80	64	96	
10	40	32	48	
11	80	64	96	
12	35	28	42	
13	80	64	96	
14	30	24	36	
15	80	64	96	
16	25	20	30	
17	80	64	96	
18	20	16	24	
19	80	64	96	
20	15	12	18	
21	80	64	96	
22	10	8	12	
23	80	64	96	
24	5	4	6	
25	80	64	96	
26	0	0	0	
GÜNAŞIRI				
1. HAFTA	80	64	96	1-2 mg/kg/gün
2. HAFTA	75	60	90	Dozda devam
3. HAFTA	70	56	84	
4. HAFTA	65	52	78	
5. HAFTA	60	48	72	
6. HAFTA	55	44	66	
7. HAFTA	50	40	60	
8. HAFTA	45	36	54	
9. HAFTA	40	32	48	
10. HAFTA	35	28	42	
3- 4 AY GÜNAŞIRI	30	24	36	
	NÜKS YOKSA	NÜKS YOKSA	NÜKS YOKSA	
GÜNAŞIRI				
1. HAFTA	25	20	30	
2. HAFTA	20	16	24	
3. HAFTA	15	12	18	
4. HAFTA	10	8	12	
5. HAFTA	5	4	6	
6. HAFTA	İLACI KES	İLACI KES	İLACI KES	
				Bu tarihten itibaren 2 ay sonra Azatiopurin kesilecek.