

MULTİPL SKLEROZLU OLGULARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Bone mineral density in patients with multiple sclerosis

Zehra AKPINAR¹, Funda LEVENDOĞLU², Serhat TOKGÖZ¹

Özet

Amaç: Multipl sklerozlu (MS) hastalar immobilite ve kortikosteroid kullanımları nedeni ile osteoporoz için risk altındadırlar. Bu çalışmanın amacı MS'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya 42 MS'li (10 erkek, 32 kadın) hasta ve 28 kontrol olgusu (7 erkek, 21 kadın) alındı. KMY'leri ve kemik döngüsü markörleri (serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, osteokalsin, idrar Ca, kreatinin ve deoksiipridinolin) değerlendirildi.

Bulgular: Kemik döngüsü markörleri her iki grupta da benzerdi. KMY'leri MS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p>0.05$). MS'li hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için kullanılan genişletilmiş özürüllük skalası (EDSS) skoru ile KMY arasında ilişki bulunamadı ($r=0.128$). Yine hastalığın tanı süresi ile KMY arasında ilişki yoktu ($r=0.183$). Kortikosteroid kullanan hastaların KMY, steroid kullanmamış hastalarinkinden anlamlı derecede düşüktü. Fakat farklı kümülatif kortikosteroid dozları ile KMY'leri arasında ilişki bulunamadı.

Sonuç: Bizim sonuçlarımızda KMY ile hastalığın tanı süresi ve özürüllük derecesi arasında ilişki saptanmadı. Fakat tüm hastalarımızın ambulatuvar olması, özürüllük ve KMY arasında ilişkinin yorumlanmasını engellemektedir. MS'de kortikosteroid kullanımının osteoporoz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bulundu. Steroidin bu popülasyonda KMY azaltan önemli bir sebep olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İmmobilizasyon, Kemik mineral yoğunluğu, Multipl skleroz

Abstract

Purpose: Patients with multiple sclerosis (MS) are at risk for osteoporosis because of immobility and corticosteroid use. The aim of this study was to determine the factors affecting bone mineral density (BMD) in MS patients.

Patients and method: Forty-two patients with MS (10 male, 32 female) and 28 (7 male, 21 female) controls were enrolled into the study. BMD and bone turn-over markers (serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin and urine calcium, creatinine, deoxyypyridinoline) were evaluated.

Results: Bone turn-over markers were similar in both groups. BMD were significantly lower in MS patients compared to the control group ($p=0.001$). There was no correlation between functional status of the patients that were evaluated by expanded disability status scale (EDSS) and BMDs ($r=0.128$). No correlation was found between diagnosis duration of the disease and BMDs ($r=0.183$). Femoral and lumbar BMD were significantly lower in patients receiving steroids when compared with patients who have not received steroids; however, there was no correlation between different steroid doses and BMDs.

Conclusion: In our study, no correlation was found between BMD and duration of the disease or disability. But, since our all patients were ambulatory, it was impossible to evaluate whether there was a relationship between disability and BMD. Corticosteroids used for treatment of MS are found to be important risk factor for osteoporosis in MS patients. It was suggested that steroid use was a significant cause of low BMD in this population.

Key Words: Bone mineral density, Immobilization, multiple sclerosis

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
42080 KONYA
Nöroloji. Y.Doç.Dr.¹, Dr.³.
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon. Y.Doç.Dr.².

Geliş tarihi 13 Mart 2002

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemi beyaz cevherini tutan, ilerleyici bir hastalıktır ve genç erişkinlerde özürüllüğe neden olan nörolojik hastalıkların başında gelmektedir (1).

Osteoporoz ise kemik dokusunun mikroyapısal bozulmasından dolayı kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kırılabilirliğinin artması ile karakterize bir hastalıktır (2, 3). Değişik etyolojik nedenlerle ortaya çıkan osteoporoz, primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir. Sekonder osteoporoz nedenleri arasında immobilizasyon ve steroid kullanımı da bulunmaktadır (3, 4). MS'li olgularda ataklar esnasında steroid kullanımı, özürüllük ve buna bağlı immobilizasyon, bazı immunolojik olaylar, D vitamini eksikliği kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkilemekte, osteopeni veya osteoporozu neden olmaktadır (5-12). Osteoporozu bağlı oluşan kırıklar ise hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışma ile MS'li olgularda KMY'yi etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniğince takip edilen, Poser (13) kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı konmuş 42 (10 erkek, 32 kadın, yaş ortalaması 35.61 ± 12.71) MS'li hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubu (7 erkek, 21 kadın, yaş ortalaması 35.00 ± 4.69) alındı. Her iki gruptaki kadın olgular arasında menapozda olan yoktu. Kalsiyum ve D vitamini preparatları kullananlar, kemik metabolizmasını etkileyecek başka hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

MS'li olguların fonksiyonel kapasiteleri, Genişletilmiş Özürüllük Durum Skalası (EDSS) ile ölçüldü (14). Ortalama EDSS skorları 2.59 ± 1.25 idi. Hastalar önce steroid alan ve almayanlar olarak iki gruba, steroid alanlar ise 20gr altında ve üstünde alanlar olmak üzere ikiye ayrıldı.

Kontrol grubu ve olguların, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, PTH, idrar deoksipridinolin, kalsiyum, fosfor, kreatinin düzeyleri saptandı. Dual Enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA-Halobic 4500C) cihazı ile her iki grubun lomber (L₁-L₄) ve femur (boyun,

trokanter, Wards üçgeni) kemik mineral yoğunluğu ölçüldü.

Elde edilen değerler SPSS istatistik programı ile analiz edildi. Verilerin istatistiksel analizi için grupların aritmetik ortalama (X) ve standart sapma değerleri (SD) hesaplandı. İki gruptaki değerlerin karşılaştırması student-t testi ile, değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. $p < 0.05$ değerleri önemli kabul edildi.

BULGULAR

MS grubunun yaş, cins, hastalık süresi, EDSS skoru ortalamaları ve diğer özellikleri ile kontrol grubunun yaş ve cins özellikleri tablo 1'de görülmektedir.

MS'li olguların serum PTH, alkalen fosfataz, osteokalsin, kalsiyum, idrar Ca, kreatinin ve deoksipridinolin düzeyleri ile kontrol grubundakiler arasında anlamlı fark bulunamadı.

Olgulardan 10'unda (%23,8) osteoporoz, 18'inde osteopeni (%40,47) ile uyumlu bulgular saptandı. Osteoporoz saptanan olgulardan ikisine tanı yeni konmuştu ve hiç kortikosteroid tedavi almamışlardı. Kontrol grubunda ise üç olguda osteopeni, bir olguda osteoporoz ile uyumlu KMY vardı. MS'li olgularda total femoral KMY 0.892 ± 0.160 gr/cm², kontrol grubunda ise 1.005 ± 0.178 gr/cm², lumbal KMY hastalarda 0.863 ± 0.169 iken kontrol grubunda 0.958 ± 0.190 gr/cm² idi. Lumbal ve femoral KMY açısından hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 2). MS'li hastalarda KMY'nin en düşük olduğu düzey ise trokanter bölgesiydi. Femur boynu KMY'de ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hastalığın tanı süresi, hastaların fonksiyonel kapasiteleri yani EDSS skoru ile lomber ve femoral KMY arasında ilişki saptanmadı (tablo 3). Otuziki hasta steroid kullanırken, on hasta hiç steroid kullanmamıştı. Steroid kullanan 32 hastanın dokuzu 20 gr üzerinde, 23'ü 20 gr'ın altında steroid kullanmıştı. Steroid kullanan 32 olgunun total

femoral KMY ortalaması 0.579 SD 0.150 gr/cm², kullanmayan 10 olgunun total femoral KMY 0.831 SD 0.188 gr/cm² olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003). Doz açısından incelendiğinde ise yüksek doz kullananlarla daha düşük doz kullananların

Tablo I. Multipl sklerozlu olguların yaş, cins ve klinik özellikleri

	MS n=42	Kontrol grubu n=28
Cins	32 K, 10 E	21 K, 7 E
Yaş ortalaması	35.61 ±12.71	35.00 ± 4.69
Hastalık süresi	5.92 ± 8.43	---
EDDS skoru	2.59±1.25	---
Kortizon kullanımı	32	---
20gr altında	16 K, 7 E	---
20gr üstünde	7 K, 2 E	---
Kullanmayanlar	10	---
	7K, 3 E	

Tablo II. MS ve kontrol grubunda KMY ortalama değerleri

	MS (n=42) OrtalamaKMY±SD	Kontrol (n=28) OrtalamaKMY ± SD	t	p
L ₁₋₄	0.863 ± 0.169	0.958 ± 0.198	2.083	<0.05
Boyun	0.892 ± 0.126	0.928 ± 0.102	1.315	>0.05
Ward's	0.853 ± 0.179	0.948 ± 0.193	2.076	<0.05
Trokanter	0.747 ± 0.218	0.964 ± 0.156	4.851	<0.05
Total	0.892 ± 0.160	1.005 ± 0.178	2.708	<0.05

Tablo III. EDSS skoru, tanı süresi ve kortizon kullanımı ile KMY ilişkisi

	EDSS skoru		Tanı süresi		Kortizon kullanımı	
	r	p	r	p	r	p
L ₁₋₄	0.067	>0.05	0.149	>0.05	0.455	<0.05
Boyun	0.192	>0.05	0.242	>0.05	0.492	<0.05
Ward's	0.208	>0.05	0.268	>0.05	0.377	<0.05
Trokanter	0.069	>0.05	0.149	>0.05	0.545	<0.05
Total	0.128	<0.05	0.183	>0.05	0.623	<0.05

KMY'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.87$).

TARTIŞMA

Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar günümüzde gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Yaşlanma, hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve özellikle de kadınlarda menapoz kemik kaybına yol açan sebeplerdir (6,15). Son yıllarda astronotlar, paraplejik, hemiplejik hastalar ve giderek artan hipodinamik yaşlı hasta popülasyonu nedeni ile kemik ölçümleri ve kemik metabolizması çalışmaları büyük hız kazanmıştır (16). Genç erişkinlerde özürülüğe neden olan hastalıkların başında gelen MS'de KMY, immobilizasyon, steroid kullanımı, sitokinler vb gibi birçok nedenle etkilenmektedir (8, 9, 11). Bunun sonucunda MS'li hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı yetişkinlerden daha hızlı kemik kaybı olmakta ve bu nedenle daha fazla kırık gözlenmektedir. Cosman ve ark. tarafından (7) 2 yılın üzerinde izleme yapılan prospektif bir çalışmada, kontrol grubunun kırık oranı %2 iken MS'li hastalarda bu oran %22 bulunmuştur. Bu hastalığın primer klinik görünümü ilerleyici immobilizasyondur (1). Immobilizasyon ise KMY'yi azaltan, osteoporoz ve kırık riskini artıran en önemli nedenlerden birisidir. Sağlıklı gençlerde 20-30 haftalık yatak istirahatında günlük negatif kalsiyum dengesinin 150-200mg olduğu tespit edilmiştir. Bu kayıp paraplejik hastalarda daha fazladır. Burada osteoporozu neden olan en önemli faktörün iskelet üzerindeki biyomekanik stresin kaybı olduğu bilinmektedir (17). Mekanik yüklenme kemik turn-overini azaltıp, kortikal ve trabeküler kemikte yeni kemik yapımını aktive etmektedir (18). MS'de ambulasyonun etkilenme derecesine göre KMY'de azalma olabilir. Tüzün ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada MS'li olgularda fonksiyonel kapasite azaldıkça, femoral KMY'nin azaldığı ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hastalarda femur trokanter KMY'nin ambulatuar hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer sonuçlar bildirilmektedir (10). Schwid (19) ambulasyonu zayıf MS'li hastaların femur KMY'sindeki azalmanın inaktivite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Fiziksel aktivite ile KMY arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda femur boyun ve trokanter KMY ile fiziksel aktivite arasında pozitif ilişki bulunmuştur (20, 21). Multipl sklerozlu hastalarda özellikle ambulasyonu olmayanlarda, femur üzerine binen aksiyal mekanik yük azaldığı için KMY kaybı olduğu söylenebilir. Bu çalışmada MS'li olguların lomber ve femur KMY'nin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Fakat olgularımızın EDSS skorunun yüksekliği ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bunun nedeni tüm hastalarımızın yardımcı veya yardımsız olarak ambulatuar durumda oluşu ile açıklanabilir (En yüksek EDSS skoru 6.5 idi).

MS'li olgularda KMY üzerine etkisi olabilecek faktörlerden biri de tedavide aralıklı veya devamlı olarak steroid kullanımudur. MS'de steroid kullanımının kemik kitlesinde kayba neden olduğu bildirilmektedir (8). Uzun süreli steroid kullanımında kemik yapımının azalması ve rezorbsiyonun artmasına bağlı olarak osteoporoz geliştiği iyi bilinen bir konudur (22, 23). Glukokortikoid kullanan hastaların %30-50'sinde kemik kaybı görülür. Steroidler üç spesifik mekanizma üzerinden etki gösterirler. Kalsiyum hemeostazı, seks hormonları ve kemik yapımının inhibisyonunu etkilerler. En önemli etkileri kemik yapımını inhibe etmeleridir. Bunu osteoblast genlerine direkt etki ya da büyüme faktörleri üzerinden etki ederek ve sonuçta matriks yapımını azaltarak sağlarlar (24). Sistemik steroid kullanımı neticesinde kortikal kemik hacim ve dansitesinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (25, 26). Bizim çalışmamızda steroid kullanmayan MS'li hastaların lomber, femur KMY'leri, kullananlardan belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Kümülatif steroid dozları ile KMY arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Fakat MS'de tam tersi sonuçlarda bildirilmektedir. Schwid (19) MS'li hastalarda altı aylık puls steroid tedavisinin, lomber KMY'nde anlamlı bir artışa neden olduğunu, femoral KMY'de ise bir değişiklik gözlenmediğini belirtmektedir. Tüzün ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada kümülatif steroid dozları ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kümülatif

steroid dozları ile KMY arasında, tanı süresine göre parsiyel korelasyona bakıldığında, steroid dozu arttıkça trokanter KMY'nin arttığı belirtilmiştir. Bu etki iki olası mekanizma ile açıklanılmaya çalışılmaktadır. Birincisi steroidin özürüllüğü engellemesi ve böylece immobilizasyonu önlemesi, ikincisi de kortizonun immunosupressif etkisidir (9,19). MS'nin patogenezinde çeşitli sitokinlerin rol oynadığı (İnterlökin 1, tümör nekrozis faktör alfa, TGF-beta ve interferon gama vb) bildirilmektedir (11, 27). Bu sitokinlerin kemik rezorbsiyonuna ve dolayısı ile osteoporozu neden olduğu gösterilmiştir (28, 29). Steroidlerin ise bu maddelerin salınımını baskılayarak koruyucu etki oluşturduğu düşünülmektedir. Yapılan birkaç çalışmada MS'li hastalarda D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu da bu popülasyonda görülen KMY azalmasının bir diğer nedeni olabilir(10). Yeni tanı konulan ve osteoporozu olan iki hastamızın KMY kaybı sitokinlerin etkisi veya D vitamini eksikliği ile ilişkili olabilir. Fakat biz bu çalışmamızda D vitamini düzeylerini değerlendiremedik.

Sonuç olarak bu çalışma, hastalık süresi ve fonksiyonel kapasitedeki azalmayı, MS'de KMY etkileyen faktörler olarak göstermemekle birlikte, yukarıda da bahsettiğimiz gibi olgularımızın tümünün ambulatuar olması fonksiyonel kapasitedeki azalma ile KMY'de ki azalma arasındaki ilişkinin kesin olarak yorumlanmasını engellemektedir. Steroid kullanımı ise MS'de KMY azaltan önemli bir faktör olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Prryse WP, Costello F. The epidemiology of multiple sclerosis. In: Cook SD (ed), Handbook of Multiple Sclerosis. Marcel Dekker, New York 2001, pp15-32.
2. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kitabı. Güneş Kitabevi. Ankara 2000, pp1872-1893.
3. Yılmaz C. Osteoporozun etyopatogenezi. In: Yılmaz C (ed), Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997: pp30-50.
4. Favus JM, Christakos S, Kleerekoper M, et al. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1993, pp 83-152.
5. delPuente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scadpa R, Oriente P. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. Osteoporos Int. 1996;6:50-54.
6. Quesada- Gomez JM, Alonso J and Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. Osteoporosis Int 1996; Suppl. 3: 42-47.
7. Cosman F, Nieves J, Komar L, et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. Neurology 1998;51:1161-1165.
8. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. Calcif Tissue Int. 1997;61:129-133.
9. Tüzün Ş, Altutaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi 2000;3:27-33.
10. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. Neurology 1994; 44:1687-1692.
11. Lucas K, Hohfeld R. Differential aspects of cytokines in the immunopathology of MS. Neurology 1995, 45:4-5.
12. Urist MR, Hudak RT, Huo YK, Rasmussen JK. Osteoporosis: a bone morphogenetic protein auto-immune disorder. Prog Clin Biol Res 1985;187:77-96.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-231.
14. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983, 33: 1444-1452.

15. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314:1676-86
16. Mazess RB and Whedon D. Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int.* 1983; 35:265-267.
17. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Witmann J et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin. Endocrin and Metab.* 1998;83: 415-422.
18. Forwood M.R. Mechanical effects on the skeleton: Are there clinical implications?. *Osteoporosis Int* 2001;12:77-83.
19. Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:753-757.
20. Nordström P, Petterson U, Lorentzon R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int* 1997, 60;4:332-337.
21. Düppe H, Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringberg K. Bone mineral density, muscle strength and physical activity. A population-based study of 332 subjects aged 15-42 years. *Acta Orthop Scand.* 1997; 68:2:97-103.
22. Reid IR. Steroid osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1987; 45:63-67.
23. Sindel D. Sekonder osteoporoz. In: Gökçe-Kutsal (ed), *Y.Modern Tıp Seminerleri:19 Osteoporoz.* Güneş Kitabevi, Ankara 2001, pp66-81.
24. Reid IR. Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Eng.J. Med* 1997; 337:420-421
25. Tsugeno H, Goto B, Fijita T, Okamoto M et al. Oral glucocorticoid-induced fall in cortical bone volume and density in postmenopausal asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 2001; 12:266-270.
26. Mokhtarian F, Shi Y, Shiracian D et al. Defective production of anti-inflammatory cytokine, TGF-beta by T cell lines of patients with MS. *J Immunol* 1994;152: 6003-6010.
27. Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999;45: 1353-1358.
28. Bornefalk E, Ljunghall S, Lindh E, Bengtson O, Johansson AG et al. Regulation of interleukin-6 secretion from mononuclear blood cells by extracellular calcium. *J Bone Miner Res* 1997;12: 228-233
29. Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of lokal bone resorption. *Crit Rev Immunol* 1991; 11:195-213.