



Research Article

The Evaluation of The Impact of Pulse Corticosteroid Therapy on Bone Mineral Density in Multiple Sclerosis Patients

Pınar ÇE¹, Kemal TURHAN¹, Muhteşem GEDİZLİOĞLU¹, Rezzan GÜNAYDIN²,
Turgut ÖNMAN³, Taciser KAYA²

¹İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji, İzmir, Türkiye, ²İzmir Eğitim ve Araştırma, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, İzmir, Türkiye, ³İzmir Eğitim ve Araştırma, Biokimya, İzmir, Türkiye

Abstract

Objectives: Osteoporosis is one of the most common complication of long term corticosteroid therapy. Pulsed methylprednisolone therapy is proceeded several times to multiple sclerosis (MS) patients as attack treatment throughout their lives. Little is known about the effect of this treatment on bone mineral density (BMD). In order to asses this aspect of treatment, we evaluated the BMD of patients who have taken pulse steroid therapy versus MS patients without any steroid therapy. **Material and methods:** Fiftythree patients were included in the study. The patients who received methylprednisolone at least 10g during the last two years, or at least 15g during the course of the whole disease were assigned as treatment group (n=32). Twenty one additional MS patients who did not receive pulse steroid served as controls. All of the patients were ambulatory (EDSS<4). We evaluated Blood calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, parathormon levels and urine Ca/creatinin ratios, lumbar BMD, femur neck BMD, lumbar total T-score, femur neck T-score, lumbar Z-score, femur neck Z-scores of the treatment and the control groups. **Results:** We found no meaningful relationship between the groups for lumbar BMD, femur neck BMD, lumbar total T-score, femur neck T-score, lumbar Z-score, femur neck Z-score (p=0,317; p=0,78; p=0.54; p=0.77; p=0,59; p=0,94 respectively). Blood calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, parathormon levels and urine Ca/creatinin ratios were similar between the two groups (p=0.07; p=0.87; p=0.77; p=0.32; p=0.57 respectively). **Conclusions:** Our results showed that pulsed steroid therapy had no effect on BMD of MS patients.

Keywords: multiple sclerosis, pulsed corticosteroid, osteoporosis

Multipl Sklerozda Kısa Süreli Yüksek Doz Puls Kortikoterapinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Özet

Amaç: Osteoporoz uzun süreli kortikosteroid kullanımının en sık yan etkilerinden biridir. Multipl skleroz hastalarına hayatlarının belirli dönemlerinde atak tedavisi olarak kısa süreli yüksek doz puls metilprednisolon uygulanmaktadır. Bu tedavinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Biz bu konuya ışık tutmak için puls steroid tedavisi almış ve hiç almamış multipl skleroz hastalarının KMY ölçümlerini yaptık. **Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya 20-50 yaşları arasında toplam 53 hasta alındı. Çalışma grubu, son iki yıl içinde en az 10gr. İV metilprednisolon tedavisi veya tüm hastalık süresince toplam en az 15gr. metilprednisolon almış 32 olgudan, kontrol grubu ise hiç KS tedavisi almamış 21 olgudan oluşuyordu. Tüm hastalar ambulatuvardı. Çalışma grubu ve kontrol grubuna kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz, parathormon düzeyleri ve idrarda kalsiyum/kreatinin oranları, total lomber KMY, femur boynu KMY, lomber T-skoru, femur boynu T-skoru, lomber Z-skoru, femur boynu Z-skoru ölçüldü. **Sonuçlar:** Çalışma grubunun total lomber KMY, femur boynu KMY, lomber T-skoru, femur boynu

T-skoru, lomber Z-skoru, femur boynu Z-skoru ortalamaları kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.317$; $p=0.78$; $p=0.54$; $p=0.77$; $p=0.59$; $p=0.94$). Kan kalsiyum, inorganik fosfor, alkalin fosfataz, parathormon düzeyleri ve idrarda kalsiyum/kreatinin oranları her iki grupta da benzerdi (sırasıyla $p=0.07$; $p=0.87$; $p=0.77$; $p=0.32$; $p=0.57$). Tartışma: Sonuç olarak, bu çalışmada MS hastalarında uygulanan puls steroid tedavisinin KMY üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, puls kortikosteroid, osteoporoz

GİRİŞ

Kortikosteroidler (KS) multipl sklerozun (MS) akut relapslarının tedavisinde, intravenöz (iv) yüksek doz kısa süreli pulsler şeklinde hastanın yaşamı boyunca bir çok kez uygulanabilmektedir^{1,2}. Bu KS pulslerinin akut dönemde oldukça iyi bir şekilde tolere edilmelerine karşın, bu tür tedavilerin uzun dönemli sonuçları hakkında çok az şey bilinmektedir. Kronik KS kullanımının en ciddi ve belirgin yan etkisinin kemik kaybı ve osteoporoz olduğu bilinmektedir ancak intermittan pulslardan sonra kemik yapısında benzer değişikliklerin, gelişip gelişmediği tartışmalıdır.

Bu çalışmada, MS hastalarına uygulanan kısa süreli yüksek doz İV puls metilprednisolon tedavisinin KMY üzerine etkisini ölçmek amaçlanmıştır.

METHOD

Çalışmamıza, SSK İzmir Eğitim Hastanesi Multipl Skleroz (MS) polikliniğinde, Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı ile izlenen 20-50 yaşları arasında toplam 53 hasta alındı. Çalışma grubu, son iki yıl içinde en az 10gr. İV metilprednisolon tedavisi veya tüm hastalık süresince toplam en az 15gr. metilprednisolon almış 32 olgudan, kontrol grubu ise hiç KS tedavisi almamış 21 olgudan oluşuyordu. Çalışma ve kontrol grubunda, EDSS'si 4.0'dan yüksek hasta yoktu ve hepsi ambulatuvar hastalardı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan hastalarda, en az 1 ay öncesine kadar atak geçirmeme ve son 3 ay içinde steroid almama koşulu arandı.

Her hasta çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirildi ve yapılacak tetkikler için onayları alındı. Kemik kütlelerini etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, tiroid ve paratiroid hastalıkları) veya anti epileptik, heparin gibi

ilaç kullananlar, menopozdaki kadınlar, gebe ve emziriyor olanlar, hormon ve osteoporoz tedavisi alanlar bu çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalarda, serum kalsiyumu (Ca), inorganik fosfor (IP), alkalin fosfataz, parathormon (PTH) ve 24 saatlik idrarda Ca/kreatinin ölçümleri yapıldı.

Kemik dansiteleri, lomber vertebra ve proksimal femurda dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA; Hologic QDR-4500C) yöntemi ile ölçülerek lomber ve femur boynu KMY, T, Z skorları saptandı.

Dünya sağlık örgütünün baz aldığı T-skoru, osteoporoz tanı kriteri olarak kullanıldı. T-skoru $>-1,0$ normal; T-skoru = $-1,0$ - $-2,5$ osteopeni; T-skor $<-2,5$ osteoporoz olarak yorumlandı. Her iki grubun femur boynu ve lomber vertebra T-skoru osteoporoz açısından değerlendirildi.

MS hastalarının, EDSS, (Expanded Disability Status Scale= Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) klinik tipleri kemik yoğunluğu ölçümünün hemen öncesinde değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem olarak karşılaştırmalarda Student's t- test, ki kare testi, Pearson korelasyon analizi yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışma grubuna alınan 32 MS hastasının 21'i kadın 11'i erkekti. Toplam 10-62 gr arasında değişen dozlarda İV. KS tedavisi almışlardı. Kontrol grubuna alınan 21 MS hastasının 13'ü kadın 8'i erkekti. Bu hastalar KS almamış hastalar arasından seçildi. Cins açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,50$).

Çalışma grubu yaş ortalaması 35.81 ± 7.80 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 36.57 ± 7.22 yıl idi ($p=0,57$). Her iki grup yaş bakımından benzerdi. Çalışma grubu hastalık süresi ortalaması 7.90 ± 5.37 yıl, kontrol grubu hastalık süresi ortalaması 6.00 ± 5.37 yıl idi.

Her iki grubun hastalık süreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,09$).

Çalışma grubunun EDSS ortalaması $2,79\pm 1,16$; kontrol grubunun $2,21\pm 1,07$ idi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,073$).

Çalışmaya katılan gruplarda KMYi etkileyebilecek göstergelerden; hasta ile kontrol gruplarına ait Ca, IP, alkalin fosfat, 24 saatlik idrarda Ca/ kreat. ve PTH değerleri, karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (Tablo-1)

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Ca++ (mg/dl)	9,07±0,33	8,90±0,33	0,07
IP (mg/dl)	3,57±0,67	3,48±0,60	0,87
Alk. Fosf.(U/ml)	77,24±31,04	71,66±16,00	0,77
Ca/Kreat.(24 saatlik idrarda)	0,16±0,08	0,21±0,39	0,32
PTH. (pg/ml)	62,25±28,98	65,40±47,62	0,57
Femur boynu KMY (g/cm ²)	0,82±0,10	0,81±0,13	0,78
Femur boynu T-skoru	-1,12±0,84	-1,08±1,22	0,77
Femur boynu Z-skoru	-0,76±0,79	-0,67±1,10	0,94
Lomber KMY (g/cm ²)	0,97±0,12	0,94±0,10	0,32
Lomber t- skoru	-1,04±0,92	-1,21±0,93	0,54
Lomber Z-skoru	-0,87±0,93	-1,00±0,98	0,59

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun kemik metabolizması ile ilgili analiz sonuçları

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Femur Hasta sayısı %	Lomber Hasta sayısı-%	Femur Hasta sayısı-%	Lomber Hasta sayısı-%
Normal	%37,5	%46,9	%42,9	%38,1
Osteopeni	%59,4	%46,9	%52,4	%52,4
Osteoporoz	%3,1	%6,3	%4,8	%9,5

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarının KMY evrelerine göre dağılımı

KMY açısından femur boynu ve lomber T-skorlarına göre çalışma ve kontrol grupları; normal, osteopeni ve osteoporoz olarak gruplandırıldı. Tablo-3'de görüldüğü gibi çalışma grubunun femur boynu T-skoruna göre %37.5'i normal, %59.4'ü osteopeni, %3.1'i osteoporoz, lomber T-skoruna göre %46.9 normal, %46.9 osteopeni, %6.3 osteoporoz olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun femur boynu T-skoruna göre %42.9 normal, %46.9'u osteopeni, %4.8'i osteoporoz, lomber T-skoruna göre %38.1'i normal, %52.4'ü osteopeni, %9.5'i osteoporoz olarak değerlendirildi (Tablo 2). Çalışma ve kontrol gruplarında lomber bölge osteoporozu ve femur boynu osteoporozu olan hastalar karşılaştırıldığında, her iki grupta

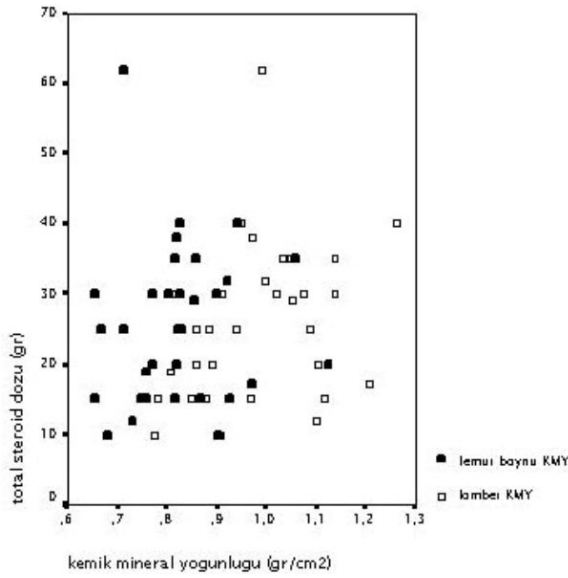
istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,52$, $p=0,69$)

Çalışma grubunun lomber KMY ortalaması $0,97\pm 0,12$ g/cm². Kontrol grubunun lomber KMY ortalaması $0,94\pm 0,10$ g/cm² idi. Aralarında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,32$). Çalışma grubunun lomber T-skoru ortalaması $-1,04\pm 0,92$ iken, kontrol grubunun lomber T-skoru ortalaması $-1,21\pm 0,93$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,54$). Çalışma grubunun lomber Z-skoru ortalaması $-0,87\pm 0,93$ kontrol grubunun lomber Z-skoru ortalaması $-1,00\pm 0,98$ idi, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,59$)

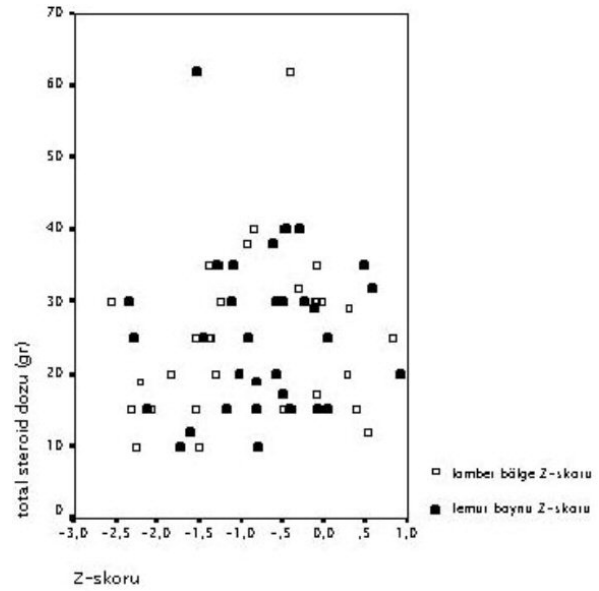
Çalışma grubunun femur boynu KMY ortalaması $0,82\pm 0,10$, kontrol grubunun ise $0,81\pm 0,13$ idi. Hasta ile kontrol grubunun femur boynu değerleri karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,78$). Çalışma grubunun femur boynu T-skoru ortalaması $-1,12\pm 0,84$ idi. Kontrol grubunun femur boynu T-skoru ortalaması $-1,08\pm 1,22$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,77$). Çalışma grubunun femur boynu Z-skoru ortalaması $-0,76\pm 0,79$. Kontrol grubunun femur boyun Z-skoru ortalaması $-0,67\pm 1,10$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,94$)

Çalışma grubunun EDSSsi ile femur boynu KMY, T- skoru, Z-skoru (sırasıyla $p=0,96$; $p=0,46$; $p=0,83$) ve EDSS ile lomber bölge KMY, T- skoru, Z-skoru (sırasıyla $p=0,24$; $p=0,58$; $p=0,76$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı .

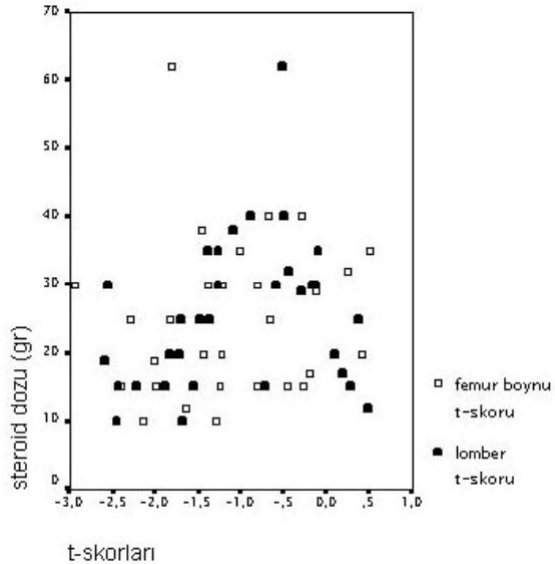
Çalışma grubunun hastalığı süresince almış olduğu total KS dozu ile lomber KMY, KS dozu ile T-skoru, KS dozu ile Z-skoru (sırasıyla $p=0,087$; $p=0,18$; $p=0,32$) ve KS dozu ile femur boynu KMY, KS dozu ile T-skoru, KS dozu ile Z-skoru ($p=0,76$; $p=0,55$; $p=0,82$) aralarında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Hastalık süresince KS kullanan çalışma grubunun aldıkları total KS dozu ile femur boynu KMY ve lomber total KMY ilişkisi grafik 1'de total KS dozu ile femur boynu T-skoru ve lomber T-skorları arası ilişki grafik 2'de ve total KS dozu ile femur boynu Z-skoru ve lomber Z-skorları arası ilişki grafik 3'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Kemik mineral yoğunluğu (gr / cm2)



Grafik 3: z-Skoru



Grafik 2: t-Skorları

TARTIŞMA

KSlerin, yüksek doz kısa süreli IV pulsaları akut MS ataklarının şekli olup hastanın yaşamı boyunca çeşitli seferler uygulanabilmektedir^{3,4}. Kronik KS kullanımının iyi bilinen bir yan etkisi olan osteoporozun, intermitan pulslardan sonra gelişip gelişmediği tartışmalıdır.

Uzun süreli KS kullanımı, kemik yapımını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu artırarak kemik kaybını hızlandırmaktadır⁵. KSlerin indüklediği osteoporozda osteoblast apoptozisinin hızlandığı gösterilmiştir^{6,7}. Bunun sonucu kemik rezorpsiyonu artar. Kronik KS kullanımı ile, KMY azalması ortaya çıkar⁸. KS tedavisine başlandıktan 24 saat sonra, osteokalsin düzeylerinde hızla reversibl olabilen doza-bağımlı bir azalma gözlenmiştir⁹.

Cooper ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında, günlük KS dozu ile fraktür riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Fraktür riski, günlük 5mg'ın altındaki KS dozlarında %20 düzeyinde sabit kalmaktayken, daha yüksek dozda KS kullananlarda kontrol grubundan daha yüksek risk söz konusu idi¹⁰. Kümülatif KS dozu da fraktür riski ile korelasyon göstermiştir; ancak bu korelasyon, günlük KS dozu ile fraktür riski arasında saptanan korelasyondan daha zayıf düzeydeydi. Diğer fraktür çalışmalarının meta-analizinde KS kullanımı artmış bir fraktür riskine eşlik etmekteydi, ancak fraktür riski ile günlük veya kümülatif KS dozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar söz konusu değildi¹¹. KS'lerle indüklenen osteoporozun ve bu durumun yol açtığı sonuçların KS tedavisinin sonlandırılmasından sonra önemli biçimde reversibl olduğunu gösteren ciddi miktarda kanıtlar mevcuttur. Daha önceden yüksek doz KS kullanan hastalarda da KS tedavisinin kesilmesinden sonra riskin azaldığı bildirilmiştir¹². Küçük bir çapraz-kesit çalışmasında, geçmişte KS kullanmış olan hastalarla kontrol grubu arasında benzer düzeyde vertebral fraktür oranı bildirilmiştir¹³.

Bu çalışmalar, KS tedavisinin fraktür riski ve KMY kaybı artışıyla doza-bağımlı bir ilişki gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu etkiler, tedavinin sonlandırılmasından sonra büyük ölçüde reversibldir ve yaşlan, cinsiyetten ve altta yatan hastalıktan

etkilenmemektedir. Bu sonuçlarına göre, kronik KS kullanımının kümülatif etkisi ile osteoporoz meydana gelmektedir, ancak aralıklı KS kullanımı ile kemik kaybı geriye dönüşlü olabilmektedir.

MS hastaları üzerinde yapılan KMY ölçüm çalışmaları, KMYde bir azalma göstermekle birlikte, bu azalmanın kullanılan KS dozu ile korelasyon göstermediğini ancak hastaların disabilitesi ile ilişkili olduğunu, ortaya koymaktadır. MS'li erkek hastalarda yapılan bir çalışmada %80 oranında osteoporoz bulunmuş ancak bu hastalarda KMYnin başlıca EDSS ve vücut kitle indeksinden etkilendiği, kümülatif steroid dozunun ise etkili olmadığı gösterilmiştir¹⁴.

Bizim çalışmamıza alınan hastaların ve kontrol grubunun tümü tam ambulatuvar hastalardı ve EDSS'leri 4'ün altında idi. Çalışma ve kontrol grubu femur boynu ve lomber vertebra KMYleri ile yaş hastalık süresi ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Ayrıca hastalık süresince total 10-62gr arasında değişen dozlarda KS alan hasta grubunda, KS dozu ile osteoporoz arasında bir korelasyon olmadığı gibi, hasta grubu ile KS almamış kontrol grubu arasında da osteoporoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu da bize kısa süreli KS pulslarının kemik dansitesi üzerine uzun süreli kümülatif bir etkisinin bulunmadığını bir kez daha göstermektedir.

Schwid ve ark. yaptığı bir çalışmada 30 MS hastasına 3 gün 1000mg/gün puls KS verilmiş. lomber ve femur boynu KMYleri, puls öncesi ve puls tedaviden 2, 4 ve 6 ay sonra ölçülmüştür. İlk ölçümde KMYnin, lomber bölgede normal, ancak femur boynunda azalmış olduğu görülmüştür. Çalışmanın başlangıcındaki KMYsi ile yaş, hastalık süresi ve önceki 1, 3, 5 ve 10 yıl içindeki KS pulslarının sayısı arasındaki korelasyonlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış. En güçlü ilişki, femur boynu KMYsi ile başlangıçtaki disabilite durumu arasında tespit edilmiş. Ambulasyon durumu kötü olan (EDSS>5,5) hastaların femur boynu KMYsinde bir azalma eğilimi gösterdikleri halde daha ambulatuvar olan hastaların femur boynunda KMY artışı gösterdikleri görülmüş¹⁵. Bu çalışmaya ambulasyon

durumu kötü olan hastalar alındığı için, bu sonuç beklenebilir. Bu çalışma bizim çalışmamızla benzerdir, ancak biz çalışmamıza ambulatuvar hastaları aldığımız için, kötü ambulasyonun osteoporoz üzerine olumsuz etkileri de bizim sonuçlarımıza yansımamıştır¹⁵.

Başka bir çalışmada KMYyi etkileyecek başka bir hastalığı olmayan 13 genç MS hastasına 10 gün süreyle 15mg/kg gün dozda IV metilprednizolon verildikten önce ve 6 ay sonra kemik dansitometre ölçümü yapılmış herhangi bir fark bulunmamıştır¹⁶. 10 günlük tedavi süresi boyunca yapılan çeşitli biokimyasal parametrelerde kemik üretiminde hızla azalma ve kemik kaybında hızla artma gözlenmiş ancak 3 ay sonrasında normal düzeyine eriştiği saptanmıştır. Bu da kısa süreli yüksek doz KS tedavisinin KMY üzerine geçici bir etkisi olduğu ancak uzun vadede kümülatif olarak bir etki göstermediğini desteklemektedir. Nitekim bizim hastalarımızda da puls tedavinin akut döneminde KMY skorları düşmüş ve daha sonrasında ilaç kesilince kemik remodalizasyonu ile tekrar normal haline gelmiş olabilir.

Sonuç olarak sporadik KS pulslarının, ambulatuvar durumdaki MS hastalarında KMY üzerinde olumsuz bir etki yaptığını gösteren kesin bir kanıt yoktur. Bu hastalarda kemik kaybının gerçek sebebi disabilitesi nedeniyle yeterli aktiviteyi yapamayan hastaların ağırlık taşımamasının azalması olabilir. Elde edilen bu sonuçlar çerçevesinde, MS atağı sırasında kullanılan KS pulslarının, MS atağı üzerine faydaları yanında, hastanın ağırlık taşıma durumu ve enerji düzeyini düzeltmede ve muhtemelen, hastaların KMYyi arttıracak aktiviteleri gerçekleştirmelerine katkıları olduğu düşünülebilir. Yüksek doz kısa süreli KS tedavisi, uzun süreli KS tedavisinden farklı olarak KMY üzerine kalıcı bir etki yaratmamaktadır. Bu çalışmada seçilen KS dozu MS hastalarının sıklıkla aldığı ortalama bir dozdur. Az sayıda hastaya daha sık pulsler ile daha yüksek dozlar verilir. Aylık 1gr/gün periyodik pulse steroid uygulanan hastalar yılda 12-17g gibi yüksek doz KS almış olabilirler. Bu gruplarda KS tedavinin KMY

üzerine etkisinin ayrıca değerlendirilmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. Bolus methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1983;4:169-72.
2. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *J Neurol Sciences* 160 (1998) 16-25.
3. Rosenberg GA, Dencoff BS, Correa N, et al. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain-barrier injury. *Neurology* 1996;46:1626-32.
4. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1987;44:803-807
5. Reid IR. Glucocorticoid induced osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998 Jan 1(1):65-73.
6. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind (editorial). *J Bone Miner Res* 2000;15:1001-5.
7. Weinstein RS, Jilka RL, Partt M, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
8. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-123
9. Reid IR, Chapman GE, Fraser TRC. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrin Metab* 1986;62:379-83.
10. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54: 49-52.
11. Van Staa TP, Leufkens HGM, and Cooper C. The Epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int* (2002) 13:777-787
12. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol* 2000;39:1383-9
13. Lane NE, Pressman AR, Star VL, et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:257-63.
14. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004 10(2): 170-
15. Schwid SR, Goodman AD. Sporadic Corticosteroid pulse and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch. Neurol* 1996; 53: 753-757
16. Dovic A, Perazzolo L, Osella G, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high dose, short term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Oct; 89(10): 4923-9.

İletişim

Pınar Çe

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji, İzmir, Türkiye

e-mail: kurceren2@yahoo.com

Geliş tarihi: 05.07.2005

Düzeltilme: 14.09.2005

Kabul tarihi : 11.10.2005

The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2005

This e-journal is run by Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Neurological Surgery, Bornova, İzmir-35100TR as part of the Ege Neurological Surgery World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: norolbil@med.ege.edu.tr

URL: <http://www.jns.dergisi.org>

Journal of Neurological Sciences (Turkish)

ISSNe 1302-1664