

Klinik pratikte steroid kullanımı

Steroid usage in clinical practice

● Ahmet Çayakar

Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

Öz

Steroidlerin sentez yeri adrenal korteksin zona fasciculata tabakasıdır. Günümüzde birçok hastalıkta önemli bir tedavi seçeneği olan kortikosteroid ifadesi glukokortikoid ve mineralokortikoidin her ikisini birden yansıtmaktadır. Glukokortikoidler fizyolojik olarak günde 10-20 mg kortizol şeklinde sentezlenirler ve az da olsa mineralokortikoid etkinliği içerirler. Periferik hücre sitoplazmalarında bulunan reseptörlere bağlanarak nükleusa aktarılırlar ve etkilerini ortaya çıkarırlar. Adrenal yetmezlikteki replasman tedavisi dışında vücuda eksojen verilmesi ile mineralokortikoid özelliklerinden dolayı çeşitli klinik etkiler oluşturmaktadır. Bu sebeple ilaç amaçlı sentetik üretilen türevlerinde kimyasal yapıda modifikasyonlara gidilerek, mineralokortikoid etkiler azaltılarak glukokortikoid etkiler güçlendirilmiştir. Çeşitli formlardaki sentetik glukokortikoidlerde tedavi başarısını preparatın türü, dozu, uygulanma şekli ve süresi ile çeşitli vücut fonksiyonlarında sağladığı karma etki belirlemektedir. “İki ucu keskin bıçak” deyişle özdeşleşen yan etkileri aslında moleküler, sellüler ve organ bazında oluşan doğal fizyolojik etkilerden ibarettir. Bu yüzden tedavi başlangıcında hastalara ilacın etkileri, kullanım gerekliliği ve şekli detaylıca açıklanmalıdır. Hekimin temel klinik değerlendirmesi sonrası hastalara diyet, sosyal alışkanlıklar ve egzersiz şekli konularında önerilerde bulunup karşılıklı yan etki takibi konusunda bilinç oluşturulmalıdır. Modern tıp teknolojisindeki akıl almaz tüm bilimsel gelişmelere rağmen halen yerini alacak bir ilaç bulunamayan steroidlerin kullanım mantığı “doğru yerde, gereği kadar çok ve mümkün olabildiği kadar az” şeklinde özetlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Steroid kullanımı, kortikosteroid, glukokortikoid, kortizon

Abstract

The synthesis site of steroids is zona fasciculata layer of the adrenal cortex. Today, the expression of corticosteroid, an important treatment option in many diseases, reflects both glucocorticoid and mineralocorticoid. Glucocorticoids are physiologically synthesized as cortisol 10-20 mg per day and contain a little mineralocorticoid activity. They bind to receptors in peripheral cell cytoplasm and are transferred to the nucleus and exert their effects. Apart from replacement therapy in adrenal insufficiency, exogenous administration to the body has various clinical effects due to its mineralocorticoid properties. Therefore, by modifying the chemical structure of synthetic synthesized derivatives for medicinal purposes, glucocorticoid effects were strengthened by reducing mineralocorticoid effects. The success of treatment in synthetic glucocorticoids of various forms is determined by the type, dosage, route of administration, duration of the usage and the mixed effect which it provides on various body functions. The statement of “Double-edged sword” is associated with the natural physiological effects of molecular, cellular and organ-based side effects. Therefore, the effects of the drug, the necessity and the form of usage should be explained in detail to the patients at the beginning of the treatment. Patients should be advised about diet, social habits, and exercise and awareness should be raised about the mutual side effect monitoring after the basic clinical evaluation of the physician. The rationale for the use of steroids, despite all the incredible scientific advances in modern medical technology, can be summarized as “in the right place, as much as necessary and as few as possible”.

Keywords: Steroid usage, corticosteroid, glucocorticoid, cortisone

Giriş

Kortikosteroidlerin tıp tarihi sahnesine çıkmaları sonrası elde edilen çarpıcı klinik sonuçları uzun süreli kullanım sonrası beliren yan etkileri ile gölgelenmiştir. “İki ucu keskin bıçak” deyişle özdeşleşen bu ilaçların yan etkileri aslında

moleküler, sellüler ve organ bazında oluşan doğal fizyolojik etkilerden ibarettir.^[1] Tedavinin başarısını kimyasal ajanın türü, dozu, uygulanma şekli ve süresi ile çeşitli vücut fonksiyonlarında sağlanan karma etki belirlemektedir. Günümüzde birçok hastalıkta önemli bir seçenek olup genel popülasyondaki kullanım oranı yaklaşık %1’dir (Tablo 1).^[2]

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ahmet Çayakar, Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

Tel.: +90 505 648 77 60 E-posta: ahmetcayakar@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9524-2920

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2020

Atıf / Cite this article as: Çayakar A. Steroid usage in clinical practice. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):73-84



Tablo 1. Glukokortikoidlerin klinik kullanım alanları

Polimiyaljiya romatika	İnterstitial akciğer hastalığı	Akut işitme kaybı/Bell paralizi
Romatoid artrit	Radyasyona bağlı akciğer hasarı	Lupus nefriti
Bağ dokusu hastalıkları	Transplantasyonda immünoşüpresif	Minimal lezyon hastalığı
Vaskülitler	Onkolojide kemoterapotik	Membranöz nefropati
Enflamatuvar artrit	Lenfoma/Multipl miyelom	Fokal segmental glomerüloskleroz
Still hastalığı	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	Ig A nefropatisi
Tenosinovit	Hipofizer/Adrenal yetmezlik	İmmün trombositopenik purpura
Sarkoidoz	Tiroid fırtınası, De Quervian tiroiditi	Otoimmün hemolitik anemi
Amiloidoz	Graves oftalmopati	Hipereozinofili
Alerjik rinit	Vitamin D intoksikasyonu	Eozinofilik gastrit
Astım/KOAH	Beyin ödemi/Omurilik hasarı	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Hipersensitivite pnömonisi	Menenjit/Beyin apsisi	Otoimmün/Alkolik hepatit
Viral krup	Multipl skleroz	Bulantı/Kusma
P. jiroveci pnömonisi	Myastenia Gravis	Ürtiker/Dermatit/Pemfigus/Anafaksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, P. jiroveci: Pneumocystis jiroveci

Tarih

Aslında her şey 1929 yılında Mayo Klinik'ten Romatolog Dr. Philip Hench'in sarılık geçiren romatoid artrit (RA) hastasında remisyonu gözlemlemesiyle başlamıştı. Sonraki 10 yılda postoperatif dönemde, hamilelik ve enfeksiyon tablolarındaki 33 olguda da benzer klinik iyileşmeyi kaydetti. Muhtemelen vücuttan salınan bir madde enflamasyonu baskılıyor diye hipotez oluşturdu. [3] 1935'li yıllara gelindiğinde Mayo Klinik Biyokimya Bölümü'nden Dr. Edward Kendall adrenal bez ekstreleri üzerinde yoğunlaşmıştı. Yaptığı çalışmalar sonucunda 6 çeşit madde ayırtırmayı başarmıştı. 1941 yılında yapılan ortak bir toplantı sonrası Philip Hench maddelerden birini RA tanısına sahip hastaları üzerinde deneme kararı aldı. Aynı yıllarda Alman Nazi pilotlarının yüksek irtifada uçmak için adrenal bez ekstreleri içtiği söylentileri de ortalıkta dolaşıyordu. "Compound E" adı verilen bu madde ilk olarak 29 yaşındaki ağır destrüksiyonları olan ve 3 aydır neredeyse yerinden kıpırdıyamayan bir hastaya uygulandı. Sonuç mükemmeldi ve hastanın şikayetlerinde dramatik iyileşme kaydedilmişti.

Anatomi ve Fizyolojik İşleyiş

Adrenal bezlere odaklandığımızda kabaca 4 gr ağırlığında iki tabakadan oluşan sarı renkli retroperitoneal organlar olduğunu görürüz. Bu tabakalar periferdeki sarı renkli mezodermal orjinli korteks ve iç tarafta bulunan kahverengi renkli nöro-ektodermal orijinli tabaka olan medulladır. Korteks de kendi içerisinde kapsülden medüllaya doğru değişik enzimatik aktivite farklılığı gösteren zona glomeruloza (mineralokortikoid sentezi), fasikülata ve retikularis (androjen sentezi) şeklindeki yapıları içerir. Steroid sentezinin esas yapım yeri zona fasikülata tabakasıdır. [4] Plazma lipoproteinlerindeki kolesterol hammadde olarak

subkapsüler pleksustan merkeze doğru dik kordonlar arasında uzanan arteriyel sistemle buradaki polihedral hücrelere ulaştırılır. Sonrasında mitokondrilerde hız kısıtlayıcı desmolaz enzimi ile pregnenolona dönüştürülmekte ve bir dizi işlem sonrası kortizol (hidrokortizon) sentezlenmektedir. Steroidlerin ana iskeleti 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Kortikosteroid ifadesi glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin her ikisini birden yansıtır. Doğal olarak sentezlenen glukokortikoidlerin az da olsa mineralokortikoid etkinliği mevcuttur. [5] Lipofilik yapıda düşük molekül ağırlıklı hormon oldukları için granüller halinde depolanmayıp gerektiğinde sentezlenirler ve plazma membranından serbestçe geçerek kana salınırlar. Fizyolojik olarak günde 10-20 mg kortizol sekrete edilmekte ve %10'u dolaşımda serbest halde kalıp geri kalanı alfa 2 globülin grubunda yer alan transkortine (kortikosteroid bağlayıcı globülin) ve daha az oranda da albümine bağlı olarak taşınmaktadır. Plazma konsantrasyonu sabah 16 mgr/dL ve akşam 4 mgr/dL civarındadır. Yarı ömrü ise 60-90 dakika kadar olup karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılmaktadır. Periferik dokulardaki enfeksiyon, travma, operasyon gibi stres halleri sonucu oluşan enflamasyon varlığında ortamda üretilip sistemik dolaşıma geçen interlökin-1(IL-1), IL-6 ve interferon gibi sitokinler hipotalamo pituitar adrenal aksı uyarırlar. Ardından adrenokortikotropik hormona (ACTH) duyarlı diüurnal ritim kaybolmakta ve 48 saat içinde sonlanan fizyolojik adaptasyon ile sentez kapasitesi onlarca kat artabilmektedir. [6]

Sentetik Formlar ve Farmakokinetik

Adrenal yetmezlikteki replasman tedavisi dışında vücuda eksojen verilmesi, içerdikleri mineralokortikoid etki sonucu hipertansiyon başta olmak üzere çeşitli yan etkiler oluşturur. Bu sebeple ilaç amaçlı sentetik üretilen kortizon

türevlerinde halka yapısında kimyasal modifikasyonlara gidilerek mineralokortikoid etkiler azaltılıp glukokortikoid etkiler güçlendirilir. Sentetik glukokortikoidler çeşitli formlarda üretilmektedir. Alkol formunda serbest haldedir ve tablet olarak üretilebilir. Organik ester şeklinde formülize edildiğinde bağlı forma geçerek intramusküler ya da intraartiküler olarak tatbik edilebilirler. Tuz şeklinde ise çözünmesi artırılarak intravenöz yolla kullanım imkanı sağlanır. Daha lipofilik hale getirilmesiyle de sistemik absorpsiyon engellenerek topikal kullanım alternatifi elde edilmektedir.^[7] Halk arasında tüm glukokortikoidleri ifade etmek için kullanılan “kortizon” kelimesi aslında karaciğerde kortizole indirgenen daha düşük yarı ömre sahip bir prekürsör maddenin ismidir. Saf kortizon içeren ilaç bulunmamakla birlikte kortizon asetat şeklinde tablet formu üretilebilmiştir. Kortizolün yani hidrokortizonun da tablet formu bulunmaktadır. Prednizonun biyolojik olarak aktif hale dönüşebilmesi için prednizolon şeklinde değişime uğraması gerekmektedir.

Eksojen uygulanan preparatlar gastrointestinal sistemden 30 dakika içerisinde tam olarak emilebilir. Plazma yarılanma ömürleri 90-180 dakika kadar olup maksimum kan düzeyine 2-8 saatte ulaşırlar. %90’a yakını albümine ve doğal forma göre daha az oranda olmak üzere transkörtine reversible bağlanır. Yüksek konsantrasyonlarda ve hipoalbuminemi halinde doğal olarak etkili olan serbest kısımdaki ilaç miktarı artmaktadır. Prednizolon, plazma protein düzeylerindeki değişimden en az etkilenen türdür. İlaç eliminasyonu karaciğerde metabolize edilmeleri ve böbreklerden atılmaları ile sağlanır. Bu durum tirotoksikoz ve nefrotik sendromda artış göstermekle birlikte yaşlanma ile azalır. Karaciğer sirozu olanlarda eliminasyonun üçte bir oranında azalarak doz ayarlanmasında sorun oluşabileceği bilinmelidir. Kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim önemli bir konudur. Fenitoin, rifampin gibi karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla glukokortikoidlerin inaktivasyonu artarak etkinlikleri azalmaktadır. Ketakonazol, eritromisin, diltiazem gibi ilaçlar ve greyfurt suyu ise enzim inhibisyonu yaparak steroid yarı ömrünü uzatırlar. Prednizolon ve siklosporinin birlikte kullanımı prednizolon düzeylerini artırırken metilprednizolon ile birlikte kullanımda ise siklosporin seviyesi yükselmektedir.

Etki Mekanizması

Glukokortikoidlerin periferik hücrelerdeki etki edeceği reseptörleri hücre sitoplazmasında ısı şok proteinine bağlı halde bulunmaktadır. Hücre içine giren steroid molekülü ısı şok proteini ayrılması sonrası ilgili reseptörüne bağlanarak nükleusa aktarılmaktadır. Özel deoksirübo nükleik asit (DNA) sekansları ile etkileşim sonrası ilgili genlerde

transkripsiyon gerçekleşmekte ve çeşitli post-translasyonel ya da post-transkripsiyon basamaklar etkilenmektedir.^[8] Neticede çeşitli enzim ve hormonal etkiler taşıyan proteinlerin yapım hızında değişim gerçekleşmektedir. Ayrıca nükleer faktör $\kappa\beta$, aktive edilmiş T-hücresi nükleer faktör ve transkripsiyon faktörü aktivatör protein gibi çeşitli sinyal transdüksiyon yolları suprese edilir. Neredeyse tüm genlerin %1’inin etkilendiği bu sürece “Genomik etki” denilmektedir.^[9] Bu etkinin gözlenmesi için minimum yarım saatin gerekli olduğu bildirilmektedir. Transkripsiyonu artan proteinler arasında başta lipocortin gelmektedir. Lipocortin membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimi inhibe eder ve prostaglandin, lökotrien, interlökin, interferon α ve tümör nekroz faktör α gibi çeşitli sitokinlerin oluşumunu engeller. Sentezi artan diğer bir molekül inhibitör kappa β α' 'dir. Bu molekül sayesinde transkripsiyon faktörü olan ve birçok enflamatuvar proteinin sentezini artıran nükleer faktör kappa β 'nin serbest hale geçişi engellenir. Bu etkiler sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve enflamasyon alanına kemotaksisi azalır. Ayrıca lizozomal membranları stabilize ederek proteolitik enzimlerin salınımı engellenmeye çalışılır.^[10]

Glukokortikoidler, siklooksijenaz-1 (COX-1) üzerine etkisizdir, ancak COX-2'yi baskılayarak kompleman sistemini inhibe ederler. Tüm bu aşamalar sonrasında birkaç saat içerisinde enflamasyon yolundaki çeşitli basamaklarda inhibisyon elde edilmektedir.^[11]

Glukokortikoidler genel olarak humoral immüniteden ziyade sellüler immünite üzerine etkindirler. B-hücre fonksiyonlarını fazla etkilemeden makrofaj ve T-lenfositlerde apoptozise yol açarlar ve bilhassa yüksek dozlarda T-hücre fonksiyonlarını baskırlar. Ancak uzun süre kullanım sonrasında lenfosit sayısındaki azalmanın belirginleşmesiyle hipogamaglobülinemi de gelişebilmektedir. Ayrıca makrofaj yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksi sınıf II moleküllerinin ve retiküloendotelial sistem hücreleriyle eritrositlerin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerinin ekspresyonu azaltılır. Böylelikle antikor kaplı eritrosit ya da trombositlerin klirensi azaltılarak otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenide klinik fayda sağlanmaktadır. Endotele etkisi sonucu damar geçirgenliği ve adezyon moleküllerinde ekspresyon azaltılmaktadır. Bu sayede enflamasyon bölgesindeki hücre proliferasyonu engellenebilmektedir. Özellikle yüksek doz kullanımda kronik enflamasyonda rolü olan fibroblastlar baskılanır. Neticede kollajen, elastin ve glikozamin oluşumu inhibe edilerek onarım süreci geciktirilir.

Glukokortikoidlerin tedavi etkinliğindeki gücü ve başarısını yukarıda bahsedilen antienflamatuvar etkiler

oluşturur. Ayrıca bazı şok durumları ve toksik akciğer hasarı sonrasında ödeme faydalı olabilen membran stabilize edici etki de söz konusudur. Bronşların beta 2 agonistlere olan duyarlılığı artırılarak astımda klinik fayda sağlanır. Steroidler beyin omurilik sıvısı (BOS) yapımını ve beyin ödemi azaltırlar (Tablo 2). Santral sinir sisteminde psikomotor stimülasyon yaparlar. Kemoterapi esnasında güçlü antiemetik etkilerinden faydalanılır. Peki, steroidlerin bazı etkileri nasıl oluyor da hemen ortaya çıkabiliyor? Henüz tam olarak bilemediğimiz hücre duvarındaki başka reseptörlerin varlığının ve araşidonik asit salınımındaki inhibisyonun bu noktada önemli olabilecekleri düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda reseptöre kenetlenme sonrası bazı şaperon komponentlerinin salınarak sekonder sinyal yollarında görev aldıkları gözlenmiştir. Diğer olası açıklamalar periferik kan mononükleer hücrelerinde olabildiği gibi reseptörün membrana bağlı olabilmesi, subsellüler yerleşimli kinazlarla olan etkileşim ve aktive reseptör kompleksinin mitokondriyal ya da lipidlere translokasyonu ile ilgilidir. Bu süreçler genel olarak “Non-genomik” etki olarak isimlendirilmektedir.^[12]

Glukokortikoid Türleri

Klinikte en sık kullanılan formlar prednison, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazondur (Tablo 3). En az etkin olan hidrokortizon gibi kısa etkili mineralokortikoid etkisi düşünülerek adrenal yetmezlikte replasman amaçlı kullanılmaktadır. Hidrokortizona göre prednizolon ve metilprednizolon gibi orta etkili 4-5 kat, deksametazon

gibi uzun etkili ise 25 kat daha fazla etkindirler. Bu aşamada eşdeğer doz kavramından bahsetmek yerinde olacaktır. 20 mg hidrokortizon; 5 mg prednizolon, 4 mg metilprednizolon ve 0,75 mg deksametazon eş değerde kabul edilmektedir. İlaç sabahları erken saatte günde tek doz olarak verilmelidir. Bölünmüş dozlarda verilmesi ACTH'nin baskılanmasına ve yan etki riskinin artmasına neden olabilmektedir. Parenteral tedavinin oral tedaviye üstünlüğü yoktur. Prednizolonun 0,25 mg/kg/günden düşük dozlarda antienflamatuvar, 0,5 mg/kg/günden daha fazla olan dozunda ise immünoşüpresif etkisinin belirginleşmesi önemlidir. Prednizolon ve metilprednizolon benzer genomik etki göstermektedir, ancak metilprednizolon 3 kat daha fazla non-genomik etkiye sahiptir. Deksametazonun kan-beyin bariyerini hızlı geçme özelliği ve düşük mineralokortikoid etkiye sahip olması önemli özellikleridir. Aks baskılama özelliği ve metabolik yan etkilerinin daha fazla olmasından ötürü hızlıca kuvvetli etki istenilen durumlarda kısa süreli tercih edilmektedir. Ayrıca plasentayı geçebilmesi nedeniyle yenidoğan respiratuvar distres sendromunda fetal akciğerin maturasyonunu hızlandırma amaçlı 34 hafta altındaki doğumlarda kullanılmaktadır. Deflazakortun metabolik yan etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple büyüme üzerine olumsuz etkisinin az olacağı gerekçesiyle pediatrikte kullanım alanı daha geniştir. Uzun etkili triamsinolon gibi türler ise özellikle intralezyoner ya da intraartiküler enjeksiyonda kullanılmaktadır. Son dönemde selektif glukokortikoid reseptör agonisti ya da

Tablo 2. Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri

Glukoz metabolizması	İnsüline zit etki oluşturur. Transaminazları indükle, protein sentezini engeller ve proteolizi artırarak glikoneojenez artırır. Adipositlere glikoz girişini azaltır. Glikojen sentetazı uyararak karaciğerde glikojen üretimi ve depolanmasını artırır.
Protein metabolizması	Karaciğer dışı dokularda protein sentezini engeller. Çizgili kas ve bağ dokusunda protein yıkımını artırır. Karaciğer dışı ve çizgili kas dokusunda aminoasit girişini engeller. Üre ve amonyak oluşumunu artırır. İdrarla azot kaybını artırır.
Lipid metabolizması	Lipolizi artırır. Yüksek dozlarda iştah ve insülin düzeyini artırarak lipogenik etki yapar. Yağın vücuttaki dağılımını değiştirir.
Hematopoetik sistem	Kemik iliği ve kandaki hemoglobin miktarı ile eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit sayısını artırır. Polimorfonükleer lökositlerin salınımını artırır, vasküler alandan çıkışını azaltır ve kandaki yarılanma ömrünü uzatır. Yeniden dağılımla birlikte kandaki eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltır. Mast hücre sayısını azaltır.
Santral sinir sistemi	Öfori, iştah artışı, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz aktivasyonu ve depresyon yapabilir. Konvülsiyon eşiğini düşürebilir. GABA' erjik etki artışı ile anksiyolitik ve antiepileptik etki yapabilir. Endotel geçirgenliğini önleyerek beyin ödemi azaltır.
Böbrek	Toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su emilimini, potasyum ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemi alkaloz geliştirir. Kalsiyum ve ürik asit atılımını artırır. Yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antiidiüretik hormon salgılanması artarak böbreklerin su atma kapasitesi düşer, hemodilüsyon gelişir.
Kardiyovasküler sistem	Su ve tuz tutucu etkisine bağlı hipertansiyon gelişebilir. Damar düz kası ve miyokardın adrenerjik sinir uyarımına ve anjiotensine verilen cevabı artırır. Kalp debisini ve damar tonusunu artırır. Endotoksik şokta damar bozukluklarına olumlu yönde etki sağlar.
Kemik ve kalsiyum metabolizması	D vitamini tersi etkiler gösterir. Kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak paratiroid hormon salınımında ikincil artış yapar. Böbrekten fosfatların tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri yapar. Kemiklerde protein matrisi sentezini engeller. Osteoblastik etkinliği azaltıp osteoklastik etkinliği artırır. Osteopeniye yol açar.
Büyüme inhibisyonu	Uzun süre kullanımda epifizyal kıvrımağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır.
Endokrin sistem	Eksojen alımında ACTH salgılanmasını azaltarak uzun süre kullanım sonrası adrenal korteks atrofi oluşturabilir. Gonadotropin ve tiroid stimüle edici hormon salınımını baskılar. Tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır.
Diğer sistemler	Deride atrofi, göz içi basınç artışı ve katarakt riskinde artış yapar.

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

Tablo 3. Glukokortikoid türleri

	Anti enflamatuvar güç	Esdeğer doz (mg)	Tuz tutucu etkisi	Plazma yarı ömrü (dakika)	Biyolojik yarı ömrü (saat)
Kısa etkili					
Kortizon	0,8	25	2	30	8-12
Hidrokortizon (Kortizol)	1	20	2	90	8-12
Orta etkili					
Prednizon	4	5	1	60	12-36
Prednizolon	4	5	1	200	12-36
Metilprednizolon	5	4	0	180	12-36
Triamsinolon	5	4	0	300	12-36
Uzun etkili					
Betametazon	20-30	0,6	0	100-300	36-54
Deksametazon	20-30	0,75	0	100-300	36-54

selektif glukokortikoid reseptör modülatörü ismi verilen formlar üretilmeye çalışılmaktadır. Burada sistemik ve metabolik etkiler geliştiren ilgili gen bölgelerine bağlanma gerçekleşmemekte ve sadece reseptör monomerlerinin proenflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe etmesi hedeflenmektedir.^[13] Ayrıca daha az dozda daha güçlü antiromatizmal etki amaçlayan modifiye salımlı prednizolon formu geliştirilebilmiştir. Dört saat içinde çözünebilen bu preparatın gece yatmadan önce saat 22:00 sularında alındığı vakit, endojen plazma kortizolün en az ve IL-6 düzeyinin ise en fazla bulunduğu saat olan 02:00 gibi maksimum etkisini gösterdiği ispatlanmıştır.^[14] Ülkemizde de bulunabilen bu formun sabah tutukluğu üzerindeki etkinliği avantajlı yanındır, ancak piyasa fiyatının daha yüksek olduğu belirtilmelidir.

Klinik Kullanım Alanları

Romatolojide glukokortikoid kullanımı; mevcut tanı ve hastanın durumuna göre dozaj, verilmiş şekli ya da süre açısından değişkenlikler gösterir. Prednizon üzerinden düşük (<7,5 mg/gün), orta (7,5-30 mg/gün), yüksek (30-100 mg/gün), çok yüksek doz (>100 mg/gün) ve pulse şeklinde tedavi alternatifleri mevcuttur.^[15] Orta doz aralığındaki kullanım en yaygın yöntemdir. 100 mg/gün dozun üzerinde reseptörlerde gelişen doygunculuk nedeniyle artık non-genomik etkilerin daha baskın olmaya başladığı gözlenmektedir. Pulse tedavi 250 mg/gün metilprednizolon ve üstündeki dozun 1-3 gün süreyle 150 mL medifleks izotonik mayi içinde 60-120 dakikada parenteral yolla infüzyon şeklinde verilmesidir. Genellikle hızlı progrese olan vaskülitler ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ciddi santral sinir sistemi ya da böbrek tutuluşunda uygulanır.^[16] Etkisi 6 hafta kadar sürebilmektedir. Aritmi öyküsü varlığı, renal yetmezlik ve elektrolit bozukluğu taşikardi açısından dikkatli davranılmasını gerektirir. Bu uygulamada alt solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskinin bir miktar

artabildiği belirtilmektedir. Oral tableti sabah içmenin hem etkinliği daha fazladır hem de hipofizer-adrenal aks süpresyonu yapıcı etkisi daha azdır. Oral yolla yüksek doz kullanımında günlük dozun 2/3'ü sabah ve 1/3'ü akşam verilerek üzere bölünür. Bu strateji immünoşüpresif etkiyi artırmak adına mantıklıdır, ancak aks süpresyonu olasılığını da beraberinde getirir. Bu nedenle gün içi bölünmüş doz uygulaması mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

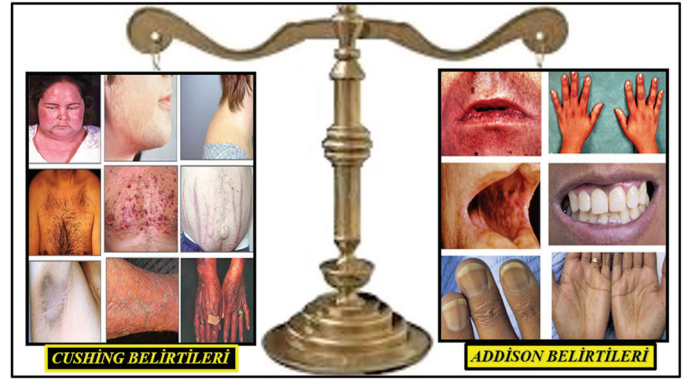
İlacın 10 günden az kullanımı "kısa", bir aydan daha fazla kullanımı ise "uzun" süreli kullanım şeklinde ifade edilmektedir. Glukokortikoid tedavinin RA'lı olgularda günümüzde özellikle erken dönemde hastalık modifiye edici antiromatizmal gibi davranıp radyolojik ilerlemeyi azalttığı düşünülmektedir. Bu endikasyonda genellikle düşük doz yeterli olmaktadır.^[17] Polimiyaljiya romatikada 15 mg/gün prednizolon şeklinde başlanıp yavaşça azaltılarak 6-12 ay süreyle kullanılmaktadır.^[18] Yüksek doz steroid dermatomyozit, polimiyozit ve vaskülitlerde ana tedavi şekli olup bazı RA, SLE, Still hastalığı ya da Sjögren sendromu olgularında da kullanılabilir.^[19] Orta doz ise birçok enflamatuvar hastalıkta başlangıç ve idame tedavisinde konumlandırılır. Bazen RA, SLE ve gut hastalarının mevcut tedavilerine bu dozda eklenir. Nadiren de tedaviye dirençli psöriyatik artrit, akut romatizmal ateş, mikst konnektif doku hastalığı ve sklerodermalı hastaların sağaltımında kullanım alanı bulmaktadır. RA, osteoartrit ve bilhassa monoartiküler spondiloartritlerde triamsinolonun intraartiküler yolla tatbik edilmesi sık gözlenen bir durumdur. Bu uygulamada büyük eklemlere 1 mL, diğer eklemlerde ise 0,5 ya da 0,25 mL'nin yeterli olabilmektedir. Tedavi edici etkisinin bir iki gün içinde başlayarak altı haftaya kadar sürdüğü belirtilir. Uygulama sıklığının ise 4-12 haftalık aralıklarla yılda en fazla 3 kez olacak şekilde düzenlenmesi önerilmektedir.^[20]

Hemolitik anemide 1-2 mg/kg/gün dozunda prednizolon bir veya ikiye bölünerek ağız ya da parenteral yolla başlanır. Dört-6 haftada içinde de 0,5 mg/kg/gün dozuna düşülür.

İmmün trombositopenik purpurada acil durumlarda 1 gr/gün metilprednizolon 3 gün süreyle uygulanır. Sonrasında oral yolla 1-2 mg/kg/gün dozunda tedaviye devam edilir. Lenfoid malignitelerde büyümeyi durdurucu ve apoptozisi indükleyici etkilerinin ön plana çıkmasıyla geniş kullanım alanına sahiptirler.^[21] Sarkoidozda genellikle 20-40 mg/gün prednizolon dozu yeterli olmaktadır. Adrenal krizde hidrokortizon teminindeki güçlük düşünülerek ilk 3 gün 25 mg prednizolon 8 saatte bir verilebileceği ve replasman olarak ise 5-7,5 mg/gün ile tedaviye devamın mümkün olduğu bilinmelidir. Takipte dozun 2/3'nün sabah, 1/3'ünün ise öğleden sonra verilmesi öğütlenmektedir. Subakut tiroiditte genelde 30-40 mg/gün metilprednizolon, tiroid krizinde ise 6-8 saatte bir 10-20 mg metilprednizolon yeterli olabilmektedir. Miksödem komasında tedavinin ilk 2 günü stres dozunda 8 saatte bir 100 mg hidrokortizona eşdeğer doz seçilmelidir. Graves oftalmopatisinde 1 mg/kg/gün gibi yüksek dozla, idiyopatik pulmoner fibroziste ise 60 mg/gün dozunda tedaviye başlanması öğütlenir. Astım atağında 0,5-2 mg/kg/gün prednizolon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde ise genelde 40 mg/gün tedavi lüzum halinde tatbik edilmektedir. Otoimmün hepatit ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında 40-60 mg/gün prednizolon şeklinde tedaviye başlanır. Allerjik durumlar ve akut ürtikerde 1 mg/kg/gün ya da 40 mg/gün prednizolon tercih edilmelidir. Kafa içi basınç artışında ve spinal kord basısı varlığında deksametazon 10-16 mg yükleme yapıldıktan sonra altı saat arayla 4 mg şeklinde uygulanmaktadır. Bulantı ve kusmada 8 mg/gün deksametazon birkaç gün boyunca yardımcı tedavi ajanı olarak düşünülebilir. Son olarak maligniteye bağlı hiperkalsemiye 25 mg prednizolonun altı saat arayla önerildiği aktarılmalıdır.

Yan Etkiler

Glukokortikoid etkilerini düşünürken neticede terazinin bir ucunda Cushing sendromu diğer ucunda ise adrenal yetmezlik tablosu belirtilerinin bulunduğu akıld tutulmalıdır (Resim 1). Cushing sendromunda kortizol etkisi fazladır ve aydede yüz, hirsütizm, buffalo hörgücü, obezite, striya, incelmış deri, ekimoz, akne, osteoporoz, hiperglisemi, hipertansiyon ve yara iyileşmesinde gecikme gözlenebilir. Adrenal yetmezlikte ise kortizol eksikliği söz konusudur ve halsizlik, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, tuz açlığı, eklem ve kas ağrıları, hiperpigmentasyon varlığı, hipotansiyon ve hipoglisemiye yatkınlık gibi belirtiler saptanabilir.^[22] Steroid kullanımı sonrası gelişebilen yan etkiler Tablo 4'te detaylıca listelenmiştir. Bunların bir kısmı zaman içinde kümülatif etkiler sonucu, bazıları ise idiyosenkratik olarak ortaya çıkabilmektedir. Kısa dönem ve düşük doz uygulamalarda yan etki nadiren gözlenmektedir.



Resim 1. Steroid terazisi

Cushing belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla): Aydede yüz, hirsütizm, buffalo hörgücü, kıvrım yerlerinde stria, akne, santral obezite ve stria, akantozis nigrikans, deri kalınlığında incelmeye, ekimoz ve kolay yaralanma; Addison belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla): Dudak hiperpigmentasyonu, deri kıvrımlarında koyulaşma, ağız mukozasında mavimsi siyah pigmentasyon, gingival hiperpigmentasyon, tırnak yatağında kahverengi pigmentasyon, avuç içi kıvrımlarında hiperpigmentasyon

Hastalar üzerindeki etkileri gözlemlemek adına RA tanısıyla düşük dozdaki kronik kullanım şekli çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Sonuçta kolesterol düzeyinin yükselebileceği ancak ilacın ateroskleroz riskini belirgin olarak artırmadığı görülmüştür. Ancak yine de kardivasküler risk faktörlerine göre düşük dansiteli lipoprotein değeri yüksek olan hastalara statin tedavisi önerilmiştir. Kalp yetmezliği ya da ölüm riskinde artış saptanmamıştır. Hastanın ek risk faktörü taşımadığı koşullarda pratik hayattaki köprü tedavisinde olduğu gibi uzun süreli olmayan steroid kullanımında enfeksiyon riskinin belirgin olarak artmadığı belirtilmektedir.^[23] Buna karşın yaşlı hastalar, diyabet tanısına sahip olanlar ve yüksek doz steroid tedavisi uygulananlar söz konusu ise enfeksiyon açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca bu tip kullanımda ülser sıklığı ve gastrointestinal hemoraji olasılığının belirgin olarak artmadığı gözlenmiş, ancak tahmin edileceği üzere beraberinde asetilsalisilik asit ya da non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımı söz konusu ise riskin arttığı belirtilmektedir. Ancak ülser öyküsü varsa uzun süre yüksek doz steroid kullanımında peptik ülser hastalığı açısından riskin arttığı bildirilir. Yeni diabetes mellitus gelişiminin beklenmediği ancak bozulmuş glukoz toleransı varlığında diyabete ilerleme olabileceği vurgulanmaktadır.^[24] Kronik düşük doz tedavi seçeneğinde miyopati, aks süpresyonu, yara iyileşmesinde gecikme, akne ve hirsütizmin pratik hayatta pek beklenen sorunlar olmadığı görülmüş, ancak ciddi glokom riskinin düşük olduğu vurgulanmakla birlikte katarakt gelişebileceği bildirilmiştir.

Glukokortikoidlerin kesin kontraendikasyonu psikoz hali, aktif tüberküloz ve gözdeki herpes simpleks enfeksiyonudur. Göreceli kontraendikasyonları ise viral ve fungal enfeksiyonlar, diabetes mellitus, tromboflebit, osteoporoz, hipertansiyon, peptik ülser, psikoz eğilimi

Tablo 4. Glukokortikoidlerin yan etkileri

Nöropsikiyatrik	Baş ağrısı, vertigo, nöbet, öfori (E), depresyon, insomnia (E), akatizi, psikoz (I), psödötümör serebri (I)
Göz	Posterior subkapsüler katarakt (G, I), Glokom (I), egzoftalmus, sekonder viral - fungal enfeksiyon
Endokrin	Kilo alımı (E), diabetes mellitus, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks süpresyonu, sekonder adrenal yetmezlik, gonodatropin ve TSH salınımı inhibisyonu, T4'ün T3'e dönüşümü inhibisyonu, diabetes insipidus riski, büyüme geriliği (G)
Deri ve yumuşak doku	Deri incilmesi (G), purpura, cushingoid görünüm (U), alopesi, akne (G), hirsutizm, striya, hipertrikozis, yara iyileşmesinde gecikme (U), psöriyaziste kötüleşme
Kemik	Uzun kemiklerde ve vertebrada kırık riski, protein matrikste atrofi, osteoporoz (G), avasküler nekroz (U, I)
Kas	Kas kitlesinde kayıp, miyopati (U), ağrı, güçsüzlük
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, erken ateroskleroz (G), aritmi riski (pulse tedavide), serum lipoprotein düzenlerinde bozulma (G), tromboembolizm, tromboflebit, kalp yetmezliği riski, sempatik ve vazokonstriktör maddelere duyarlılığı artırdığından eksikliğinde dolaşım kollapsı riskinde artış
Gastrointestinal sistem	Gastrit, bulantı, kusma, peptik ülser, ülseratif özofajit, pankreatit (I), steatohepatit (G), visseral perforasyon riski
Renal	Metabolik alkaloz, artmış potasyum atılımı sonucu hipokalemi, sıvı volümünde değişiklik ve ödem riski (E), sodyum retansiyonu, artmış kalsiyum atılımı
Genitoüriner sistem	Amenore, postmenopozal kanama, infertilite, intrauterin büyüme geriliği
Enfeksiyon	Enfeksiyon riskinde artış (U), enfeksiyon tablosunun baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar, herpes zoster

E: Erken dönem, G: Geç dönem, I: İdiyosenkratik, U: Uzun dönem, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

ve konjestif kalp yetmezliği oluşturmaktadır. Ancak pratik hayatta klinik gereklilik ön planda ise bu hallerde dahi steroid tedavisi uygulanmaktadır. Steroid tedavisini başlamak kadar azaltma ve kesme aşamaları da hüner ister. Otoimmün ya da enflamatuvar hadiselerin tedavilerinde doz klinik durum elverdiği zaman akut faz yanıtı ve yan etkiler gözetilerek adrenal fonksiyonların normale dönmesine izin verecek şekilde yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Esas amaç hastalığı kontrol altına alan en düşük doza ulaşmaktır. Hızlı azaltma durumunda mevcut hastalıkta alevlenme gelişebilir. Klinik alevlenme ya da nöks ortaya çıktığında azaltılmakta olan doz bir önceki seviyeye ya da biraz üstüne çıkarılmalıdır. İlaç hızlı bir şekilde kesildiğinde erken dönemde bulantı, kusma ve halsizlik gibi şikayetlerin başı çektiği adrenal yetmezlik belirtileri gelişir. Steroid tedavisinin ani kesilebileceği durumlar olarak sadece ani psikoz hali ya da hızlıca perforasyon ve körlük yapabilen herpetik korneal ülser gelişimi örnek olarak verilebilir. Üç haftadan kısa süreli kullanımda doz hızlıca kesilebilirken daha uzun süreli olan kullanımlarda hastalık ve olguya göre değişmekle birlikte %10-20 oranında 1-4 haftada bir azaltılarak yavaşça kesilmelidir. Dozun azaltılma aşamasında eğer antiromatizmal amaçlı steroid kullanımı söz konusu ise zemindeki hastalığın doğasına ve klinik evresine bakılarak başka bir immünoşüpresif ilacın eklenmesi sürecin daha garantili olarak yürütülmesini sağlayacaktır.

Aks Baskılanması ve Perioperatif Yaklaşım

Kronik glukokortikoid kullanımında hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı baskılanmış kabul edilen kişiler Cushingoid görünüme sahip olanlar ya da 3 haftadan uzun süreyle 20 mg/günden yüksek dozda prednizolon tatbik edilenlerdir. İlaç kesildikten sonra aks süpresyonunun tam olarak ortadan kalkması 6-12 ayı bulabilmektedir. Aksın baskılanmadığı

düşünülen durumlar ise hangi dozda olursa olsun 3 haftadan kısa süreli kullanım ve süreden bağımsız olarak 5 mg/günden daha düşük dozdaki prednizolon uygulamasıdır. Acil cerrahi başta olmak üzere akut stres yaratan hallerde ya da tedaviyi ani kesmeyi gerektirecek durumlarla karşı karşıya isek aksın baskılanıp baskılanmadığından emin olmak için yeterli zaman varsa ACTH stimülasyon testi yapılabilir. Bu mümkün değil ise olgu direkt adrenal yetmezlik tablosunda kabul edilmelidir. Kronik steroid tedavisi altında olup stres hali yaşayan bu tip hastalar üzerinde en sık yapılan hata “Hastamda enfeksiyon var. Steroid tedavisi hastama zarar verebileceğinden hemen bu ilacı kesmeliyim.” örneğinde olduğu gibi koruyucu reflekslerdir. Halbuki; steroid tedavisi bu tip hastalarda mutlaka devam ettirilmeli hatta ilave stres dozu tatbik edilmelidir.^[25] Bu aşamada kronik steroid kullanım öyküsü olan hastalara perioperatif yaklaşımdan bahsedilmesi uygun düşecektir. Minör girişimler ya da lokal anestezi ile yapılan işlemlerde hastanın günlük aldığı dozun devamı yeterli olacaktır. Ancak alt ekstremitte revaskularizasyonu ya da total kalça protezi gibi orta riskli operasyonlarda preoperatif 10 mg metilprednizolon stres dozu olarak yapılmalı ve post-op ilk 24 saat 5 mg metilprednizolon 3x1 şeklinde uygulanıp sonra kullanmakta olduğu dozla devam edilmelidir. Gastrektomi ve kolektomi örneğinde olduğu gibi majör riskli girişimlerde ise preoperatif 20 mg metilprednizolon yapıp post-op ilk 24 saat 10 mg metilprednizolon 3x1 şeklinde tatbik edilmelidir. Ardından günlük doz yarıya düşülerek kullanmakta olduğu doza kadar inilmelidir. Ayrıca eklem protezi operasyonları öncesinde kişinin steroid kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın 0,1 mg/kg/gün deksametazonun post-op bulantı, kusma, ağrı ve hareket kısıtlılığı açısından anlamlı fayda sağladığı belirtilmektedir.^[26]

Tedavideki Özel Durumlar

- **Gebelik:** Steroidler genel olarak anne ve çocuk tarafından iyi tolere edilirler. Prednizolon ve metilprednizolon, plasentadaki 11 β hidroksi dehidrogenaz enzimi tarafından inaktif metabolitlerine çevrildiği için fetüse geçemezler. Anne adaylarının medikal tedavilerinde enflamasyonun müdahalesiz bırakılmasının gebelik üzerinde belirgin istenmeyen etkiler oluşturması mantığıyla bu etken maddeler bahsedilen özelliğinden dolayı lüzum halinde kullanılmaktadırlar (gebelik kategorisi B). Dekametazon ya da betametazonun değişmeden fetusa ulaşabildiği ve çeşitli enzimleri aktive ederek akciğer maturasyonuna katkı sunduğundan daha önce bahsedilmiştir. Annede 5-10 mg/gün şeklindeki steroid kullanımı gestasyonel diyabet, hipertansiyon, preeklampsi ve erken membran rüptürü için risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak bu durumun neonatal enfeksiyon açısından risk artışı taşımadığı belirtilmektedir. Annede kronik steroid kullanımı mevcut olduğunda doğum öncesi stres dozu (10 mg metilprednizolon) planlanmalıdır. Steroid tedavisi altındaki annenin emzirmesinde çocuk için belirgin bir sakınca yoktur. Anne sütüne ancak plazmadaki ilaç düzeyinin %5-25'i geçebilmektedir. Bu nedenle yine de 20 mg/günden daha yüksek dozdaki kullanımlarda annenin ilaç alımı sonrası 4 saat çocuğu emzirmemesi önerilmektedir.^[27]

- **Diabetes mellitus:** Glukokortikoidlerin neden olduğu proteoliz ve lipoliz sonrasında açığa çıkan alanin, gliserol ve diğer substratların karaciğerde substrat olarak kullanılmasıyla hepatik glukoneogenez artar, insülinin reseptör ve post-reseptör fonksiyonlarının değişmesiyle adipoz dokuda glukoz kullanımını azalır ve adiponektin üretimi azalır.^[28] Mevcut diyabet kötüleşebildiği gibi sık olmayarak yeni diyabet de gelişebilir. Kolaylaştırıcı faktörler ileri yaş, obezite, yüksek steroid dozu, aile bireylerinde diyabet ya da hastanın geçmişinde gestasyonel diyabet öyküsünün bulunması olarak sayılabilir.^[29] Riskin düşük doza maruziyette 1,8 kat arttığı hesaplanırken 25 mg/günün üzerindeki dozlarda bu oran 7'ye yükselmektedir. Yeni tanı diyabet sıklığı hakkında net bir ifade bulunmak zor olsa da organ nakli sonrası steroid kullanımıyla %20-30'lar civarı saptandığı bildirilmektedir.^[30] Bu süreçte amaç optimal glisemik kontrolü sağlarken hastayı hipoglisemiden veya hiperglisemik acil durumlardan korumaktır. Neyse ki steroidlerin glukoneojenik ve glikojenik etkileri olması nedeniyle ketoasidoz pek beklenen bir durum değildir. Glukokortikoidlerin bahsettiğimiz negatif yöndeki etkileri geri dönüşlüdür. İlaç alınmadığı günlerde kan glukoz düzeyleri normale döner. Ayrıca ilacın kesilmesi insülin veya oral antidiyabetik ajan ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Açlıktan çok bilhassa öğleden sonra tokluk hiperglisemileri

gelişmesi önemlidir. Bu yüzden taramada postprandiyal glukoz ölçümleri önerilmektedir.^[31]

Özellikle akut yüksek doz steroid ile beta hücre disfonksiyonu gelişmektedir. Periferde insülinin reseptör sayısında pek değişiklik gözlenmeden insülinin bağlanma yeteneği zaafa uğramaktadır. Bu etkinin 6 saat içinde gelişerek 16 saatten daha uzun sürdüğü bildirilmektedir. Bu aşamada kan glukoz regülasyonu için tek başına diyet genellikle yeterli olamayıp yüksek doz insülin ihtiyacı doğmaktadır. Önceden bilinen diyabeti olan hastalarda steroid tedavisiyle birlikte insülin ihtiyacının %50 artacağı bildirilir. Pratik olarak birey insülin tedavisi altında ise insülin dozunun %20-40 oranında artırılması öğütlenir. Sürekli insülin infüzyonu da bazı hallerde diğer bir tedavi seçeneğidir. Kronik steroid kullanımında açlık kan şekeri 200 mg/dL'nin altında ise diyet ve özellikle glinid grubu oral antidiyabetikler ile tedavi uygulanabilir. Metformin ve sülfanilüre kullanımı önerilmemektedir. Akarbozun tokluk hiperglisemisi üzerine olan etkisi de faydalı olabilir. Açlık kan şekeri 200 mg/dL'den yüksek saptananlara ise direkt insülin tedavisi ya da GLP-1 analogları önerilmektedir. Özellikle prandiyel kısa etkili insülinler tokluk kan şekeri için etkin olacaklardır. Nokturnal hipoglisemi riski olabileceği için bazal insülin dozu normalden daha düşük tutulmalıdır. İzlemede günlük insülin ihtiyacı 10-15 ünitenin altına indiğinde ise insülin kesilebilir veya oral antidiyabetik ilaca geçilebilmektedir.

- **Kardiyovasküler sistem:** Hipertansiyon yüksek doz steroid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinde gelişir. Kan basıncındaki artış özellikle dozla ilişkili olup 24 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda ve ailesinde hipertansiyon öyküsü olanlarda daha sık gözlenen bu durumun mekanizması belirsizdir, ancak sıvı retansiyonu ve ödem etkili faktörlerin başında gelmektedir.^[32] Ayrıca hepatik anjiyotensinojen üretiminin uyarılması sonrası aldosteron sekresyonundaki hafif yükselmenin, anjiyotensine olan vasküler duyarlılığın artmasının, prostaglandin E2 ve kallikrein gibi vazodilatatörlerin konsantrasyonlarındaki azalmanın bu konuda belirleyici oldukları düşünülmektedir. 7,5 mg/gün üzerindeki steroid dozu bu konuda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup tedavisinde diüretik tercihi ön plana çıkarılmaktadır.

Glukokortikoidler nitrik oksit ve prostaglandin üretimleri sonrasında renal vazodilatasyon sağlayarak glomerüler filtrasyon oranını artırabilir. Kardiyorenal sendromda artan sitokin ve nörohormonların etkileri ile kimi hastalarda gelişen diüretik direncinde kullanım alanları araştırılmıştır. Bu konuda antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak genomik etkilerle natriüretik peptid reseptör A sayısını artırabildikleri ve bu sayede hipotalamusta su isteğinde azalma, böbrek

toplayıcı tübüllerinde ise atriyal natriüretik peptide olan duyarlılıkta artış sağlayabilecekleri düşünülmektedir.^[33] Kronik steroid kullanımında kolesterol düzeyinde artışla birlikte miyokard enfarktüsü ve iskemik inme riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı belirtilmektedir.^[34] Steroid tedavisi sonrası iyatrojenik Cushing sendromu gelişen ile gelişmeyen hastalar ve kontrol sağlıklı grubun bir yıl boyunca takip edilerek incelendiği çalışmada kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski değerlendirilmiştir. Sonuçta Cushing sendromu gelişen kişilerde riskin 4,16 kat arttığı saptanmıştır.^[35]

• **Kas ve kemik doku:** Glukokortikoidler renal kalsiyum reabsorpsiyonunu ve D vitaminine ters yönde etki göstererek intestinal kalsiyum emilimini azaltırlar. Sonuçta rezorpsiyon artarak kemik formasyonu azalmaya başlar. Yapılan çalışmalarda kemik kaybının en çok tedavinin ilk 6 ayı içinde geliştiği anlaşılmıştır (ilk yıl için %12).^[36] İlaç kullanımına daha uzun süre devam edilirse yavaş bir şekilde ama devamlı bir kayıp süregider (yıllık oran %2). Osteoporoz temelde trabeküler kemiğin yoğun olduğu lomber omurga, proksimal femur ve distal radius bölgelerini etkilemekte ve kırık riskini de beraberinde getirmektedir. Kronik steroid tedavisi alanların yaklaşık %50'sinde fraktür gelişmektedir. Bunların ancak %30'u semptomatiktir. Önlem için glukokortikoid tedavisinin başlangıcında ve bir yıl sonra kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Ölçümünün bilhassa vertebral bölgede daha yararlı bilgiler sunacağı belirtilmektedir. Günlük prednizolon dozu 5 mg/günden fazla ve 3 aydan uzun süreli tedavi söz konusu ise osteoporoz için önlem alınması önerilir. Ülkemizdeki mevcut sağlık uygulama tebliği kararları gereği bu tip hastalara T-skoru ≤ -1 ise bifosfonat raporu çıkarılabilmektedir. Düzenli egzersiz, yürüyüş, en az 1.500 mg/gün kalsiyum ve en az 400 İU D vitamini replasman alınabilecek önlemler arasındadır.

Glukokortikoidlerin fizyolojik dozun üstünde sürekli kullanıldığında bir diğer etkisi epifizyel ve metafizyel enfarktılara neden olmasıdır. Osteonekroz en sık femur başı, kondiller, humerus başı ve talusta gelişebilir. Patofizyolojide endotel hasarı, dislipidemi, yağ embolisi ve lokal hiperkoagülan ortam gelişmesi üzerinde durulmaktadır.^[37] Yüksek doz kullanımda %40'lara kadar yükselen oranlar söz konusu olabilir. Bu noktada predispozan faktörler olarak alkol kullanımı, hematolojik hadise varlığı, radyasyon maruziyeti ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) enfeksiyonu varlığı sayılmaktadır. Femur başında geliştiğinde yanlışlıkla bel ağrısına yönlendirilmesi önemli klinik hata olabilmektedir. Miyopati ise genel olarak uzun süre yüksek doz kullanımında gelişebilen bir durumdur. Ancak bir aydan daha uzun

süreli 30 mg/günden daha yüksek kullanımın bu konuda yeterli olduğu da bildirilmektedir. Burada özellikle alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti ön plandadır.^[38] Kreatin kinaz genelde yükselmez ve kas biopsisinde nekrozdan ziyade atrofi izlenir. Kalça fleksör testi değerlendirme açısından yardımcıdır. Steroid tedavisinin kesilmesi ile genellikle bu patoloji gerilemektedir.

• **Enfeksiyon ve profilaksi:** Genel bir ifadeyle uzun süre glukokortikoid kullanımda risk yükselir. Ancak 10 mg/günün altında ve kümülatif dozun 700 mg'den az olduğu prednizon tatabikinde riskin artmadığı da bildirilmektedir.^[39] Hastanın yaşı, altta yatan hastalık ve ek immünoşüpresif kullanımı gibi faktörler de bu konuda belirleyicidir. Romatolojik hastalığı olanlarda Pneumocystis jiroveci pnömonisi, tüberküloz ve Herpes zoster enfeksiyonu açısından uyanık olunmalıdır. Atipik enfeksiyon klinikleri açısından dikkatli olunmalı ve klasik enfeksiyon bulgularının baskılanabileceği de unutulmamalıdır. Latent tüberkülozun aktivasyonu söz konusu olabileceğinden uzun süreli yüksek dozla steroid tedavisi öncesi tüberküloz açısından araştırma yapılması ve zona gelişimi açısından uyanık olunması önerilmektedir. Bu amaçla akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi (Purified Protein Derivative-PPD) değerlendirmesi önerilmektedir. Bu noktada PPD pozitifliği için; Bacillus Calmette Guerin skarı olanlarda 15 mm, skarı olmayanlarda 10 mm ve bağışıklığı baskılanmış kabul edilen kişilerde (1 ay süreyle 15 mg/günden fazla prednizolon kullanımı) 5 mm'nin sınır olduğu vurgulanmalıdır.^[40] Sağlık Bakanlığı 4 haftadan uzun süreyle günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid kullanacak hastalara PPD değeri 5 mm ve üzeri ise tüberküloz açısından kemoproflaksi önermektedir (Tablo 5). Glukokortikoid kullanımında influenza ve tetanoz aşısı yaptırılabilir. Ancak kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, zona, hac ziyareti yapacaklara uygulanan sarı humma aşısı ve canlı rota virüs aşısının kontraendike olduğu bilinmelidir. Bu tip durumlarda aşılama açısından görüş istendiğinde steroid tedavisinin başlangıcından 2-4 hafta önce ya da bitiminden 1 ay sonra izin verildiği bilinmelidir.

Tablo 5. Glukokortikoid kullanımında profilaksi

HEPATİT B	Süre	Doz	HbsAg	Anti Hbc	Risk	Profilaksi
	< 1 hf	Farketmez	+	+	Düşük	-
	> 4 hf	< 10 mg	-	+	Düşük	-
	> 4 hf	< 10 mg	+	+	Orta	+
	> 4 hf	> 10 mg	-	+	Orta	+
	> 4 hf	> 10 mg	+	+	Yüksek	+
TÜBERKÜLOZ	Süre	Doz	Tüberkülin Deri Testi	Kemoproflaksi		
				STEROİD	> 4 hf	> 15 mg

Beklametazon dipropionate 1972 yılında ilk kez astım hastalığında inhaler formda kullanılmaya başlanmıştır. İlaç miktarının %80'e yakınının yutulduğu ve akciğere gidemediği bu kullanım şeklinde zaman içinde oral kandidiyazis ve üst solunum yolu tahrişine bağlı ses kısıklığı geliştiği gözlenmektedir.^[41] Bu etkiler ağız yıkama ve özel aracı cihaz kullanımı ile önlenmektedir. Septik şoktaki erişkin hastalarda hipotansiyonu düzeltmek için gerekli sıvı ve vazopresör desteğine rağmen kan basıncı yanıtı yetersizse intravenöz hidrokortizon verilmesi düşünülmelidir.^[42] Bu endikasyonda hidrokortizon dozu 300 mg/günden az tutulmamalıdır. Sepsis tedavisi için ise kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Meningeal enfeksiyon esnasında enfeksiyöz vaskülitte bağlı tromboz ve spazm gelişimi enfarkta yol açabilmektedir. Ayrıca deneysel hayvan çalışmalarında pnömokok menenjitli olanlarda bakteriyolitik tedavi sonrasında pnömokok hücre duvarı bileşenlerinin BOS içinde açığa çıkmasının subarahnoid boşlukta enflamasyonu artırdığı görülmüştür. Metilprednizolonun araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz enzim yolağını inhibe etmesi ile bu etkilerin hafifletildiği gösterilmiştir. Steroid tedavisi eklenen erişkin menenjitli hastalarda mortalite, işitme kaybı ve nörolojik sekel anlamlı olarak daha düşük oranlarda elde edilmiştir. Bu sebeple tüberküloz ve akut bakteriyel menenjitte bakteriyel toksine bağlı enflamasyonu ve uzun dönemde komplikasyonları önlemek yönünden steroid kullanımı yararlı kabul edilmektedir. Benzer şekilde ağır tablo sergileyen nörobruselloz olgu serilerinde de yararlı bulgular saptandığı bildirilmiştir. Pneumocystis jiroveci pnömonisinde antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra klinikte kötüleşme yaşanabilir. Antibiyotik eşliğinde glukokortikoid verilmesinin bu komplikasyonun önlenmesindeki etkinliği araştırılmış ve ağır şiddette hastalığı olan HIV pozitif hastalarda kullanılması konusunda görüş birliğine varılmıştır. Alerjik bronkopulmoner aspergillozda hava yollarında aspergillus türlerine karşı var olan destrüktif enflamatuvar yanıtın tedavisinde yine antifungallerle birlikte kortikosteroid verilmesi esastır.

Ülkemizde HBsAg pozitiflik oranı %4 ve anti-HBc Ig M pozitifliği %30 civarındadır. Toplumumuzda hepatit B virüsü (HBV) taşıdığını bilenlerin oranı ise sadece %10'dur. HBV serolojik olarak iyileşme sonrası bile varlığını vücutta sürdürebilmektedir. Bir hasta immünoşüpresif ilaç kullanıldığında hepatositte gizlenmiş olan cccDNA'dan viral replikasyon başlayarak tekrar HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Reaktivasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde 3 kat artış olup tekrardan HBsAg'de ya da HBV DNA'da pozitifleşme gerçekleşmesi anlamına gelmektedir. Yapılan analizlerde reaktivasyon riski düşük (%1'den az), orta (%1-10) ve yüksek (%10-20) olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).^[43] Klinik tablo asemptomatikten karaciğer yetersizliğine kadar geniş bir yelpazede açığa çıkabilmekte ve mortalite

riski yaklaşık %20 olarak hesaplanmaktadır. Orta ve yüksek riskli gruptaki hastalar profilaksi amaçlı steroid tedavisi ile eş zamanlı olarak oral antivirallerden entekavir ya da tenofavir tercih edilmesi vurgulanmaktadır. Kemoprofilaksinin ise 12 ay kadar sürdürülmesi önerilmektedir.

Hasta ile İletişim ve Önlemler

Sosyal önlemler olarak hasta glukokortikoid tedavisi başlangıcında tedavinin gerekliliği ve steroidler hakkında bilgilendirilmelidir. Yan etkileri aktarılıp ve düzenli ilaç kullanım konusu vurgulanmalıdır. Başlangıç değerlendirmesinde glukoz, lüzum halinde hemoglobin A1c düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bazal elektrolitler ve hepatit markerları istenmesi önerilmektedir. Akciğer grafisi çekilip gerektiğinde tüberküloz deri testi ya da kuantiferon testi devreye sokulmalıdır. Katarakt ve glokom açısından öykü alınmalı ve gerekirse oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir.^[44] Geçmişteki nöropsikiyatrik bozukluk ve intihar girişimi açısından uyanık olmak gerekir. Hastalara kilo alımını önlemek ve metabolik yan etkileri azaltmak adına tuz, şeker, rafine karbonhidrat ve katı yağlardan sakınmaları öğütlenmelidir. Ayrıca aşırı kaloriden sakınmaları, bol su tüketmeleri, kalsiyum takviyesi için süt ürünleri tüketimi ve potasyumdan zengin gıdaların tercih edilmesi önerilmektedir. Sigara ve alkolden kaçınmaları aktarılıp ağırlık taşıyıcı egzersizler ve riskli kişilerde tansiyon takibi önerilmektedir.^[45]

Sonuç

Neticede, modern tıp teknolojisindeki akıl almaz tüm bilimsel gelişmelere rağmen hekimlik pratiğinde halen yerini alacak bir ilaç bulunamayan steroidlerin kullanım mantığı adeta özdeyiş şeklindeki "doğru yerde, gereği kadar çok ve mümkün olabildiği kadar az" ifadesiyle aktarılmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar herhangi bir yerden finansal destek almadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Cannon GW. Kortikosteroidler dahil immünoşüpresif ilaçlar. İçinde: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 24. Basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015:159-61.
2. Cain DW, Cidowski JA. Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:545-56.
3. Glyn J. The discovery and early use of cortisone. J R Soc Med 1998;91:513-7.
4. Aral Y. Adrenal korteks hastalıklarına giriş. İçinde: İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S, editors. İç Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012; 2028-50.

5. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
6. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* 2018;63:655-70.
7. Aydın G, Ata AM. Romatolojide glukokortikoidler. İçinde: Ataman S, Bodur H, editors. Romatoloji e-Kitap. Ankara: Turkish League Against Rheumatism; 2019:1-25.
8. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:171-96.
9. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:20-32.
10. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M, Riccardi C. How glucocorticoids affect the neutrophil life. *Int J Mol Sci* 2018;19:4090.
11. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
12. Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground. *J Clin Invest* 2017;127:1136-45.
13. Chirumamilla CS, Palagani A, Kamaraj B, et al. Selective Glucocorticoid Receptor Properties of GSK866 Analogs with Cysteine Reactive Warheads. *Front Immunol* 2017;8:1324.
14. Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1047-58.
15. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
16. Buttgerit F, Da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
17. Safy M, de Hair MJH, Jacobs JW, Buttgerit F, Kraan MC, van Laar JM. Efficacy and safety of selective glucocorticoid receptor modulators in comparison to glucocorticoids in arthritis, a systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0188810. doi: 10.1371/journal.pone.0188810.
18. Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo* 2018;70:59-66.
19. Postolova A, Chen JK, Chung L. Corticosteroids in myositis and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;2:103.
20. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther* 2014;16(Suppl 2):S2.
21. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:315-33.
22. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci* 2017;18:2201.
23. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:157-76, ix-x.
24. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum* 2012;64:639-46.
25. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
26. Yue C, Wei R, Liu Y. Perioperative systemic steroid for rapid recovery in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Orthop Surg Res* 2017;12:100.
27. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:489-502.
28. Hwang JL, Roy E, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:96-102.
29. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32:180-9.
30. Cayakar A, Küçük IG. İç Hastalıkları penceresinden kalp ve akciğer nakline bakış. *İç Hastalıkları Dergisi* 2018;25:99-122.
31. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74.
32. Grossman E, Messerli FH. Hipertansiyon. Braunwald'ın Kalp Hastalıkları Ek Kitabı. İçinde: Black HR, Elliott WJ, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009:144-9.
33. Liu C, Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance. *J Cardiac Fail* 2014;20:625-9.
34. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbé C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1102-6.
35. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012;345:e4928.
36. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
37. Zhang Q, L V J, Jin L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res* 2018;46:2141-8.
38. Kasıfoğlu T. İnflamatuvar kas hastalığı. İçinde: Sayarlıoğlu M, editor. ROVAG Romatoloji Vaka Derlemeleri-I. İstanbul: Türkiye Romatoloji Derneği; 2010:109-16.
39. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
40. No authors listed. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.

41. Sutter SA, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14:106-13.
42. Gibbison, López-López JA, Higgins JP, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis *Critical Care* 2017;21:78.
43. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on Prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-44.
44. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: a review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1-9.
45. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1905-13.