

## ROMATOİD ARTRİT VE KORTİKOSTEROİDLER

Ö.Faruk ŞENDUR<sup>1</sup>, Ali AYDENİZ<sup>1</sup>

### ÖZET

Kortikosteroidler insan adrenal korteksinden salgılanan hormonlardır. Romatoid artrit tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bu ilaçların antiinflamatuvar ve immün modulatuar etkileri vardır. Romatoid Artritte oluşan sinoviti güvenilir, etkin ve hızlı bir şekilde baskılarken, son zamanlarda Romatoid Artritte radyolojik progresyonu önlediği yönünde yayınlar vardır. Romatoid Artritte uzun süreli kullanım endikasyonu olan kortikosteroidlerin olası yan etkilerinin farkında olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Kortikosteroidler, Tedavi

### Rheumatoid Arthritis and Corticosteroids

### SUMMARY

Corticosteroids are hormones which are secreted from human adrenal cortex. They are used commonly in treatment of rheumatoid arthritis because of their antiinflammatory and immunomodulatory effect. There are reports about corticosteroids that they quickly and effectively suppress synovitis and prevent radiological progression as erosive changes. The side effects of corticosteroids should be known and prevention must be taken if it is necessary.

**Key Word:** Rheumatoid Arthritis, Corticosteroids, Treatment

Kortikosteroidleri (KS) bulan bilim adamı Philip Showalter Hensch'in tıp dünyasına kazandırdığı bu buluşunun sadece Romatid Artrit (RA) gibi kronik bir hastalığı iyileştirmesinin yanı sıra bilim adamları sonradan bu ilacın anafaksi, astım, intra kranial bası, SLE ve vaskulitlerde de mucizevi etkilerinin olduğunu farkettiler.

Hensch'in bu buluşu bir gözleme dayanıyordu. Özellikle hamile ve sarılık geçiren kişilerde RA bulguları gerileme gösteriyordu. Bunun üzerine adrenal korteksi incelemeye alan Hensch, bu iki durumda da kortikosteroidlerin yükseldiğini saptadı. RA'te görülen asteni, zayıflama, bazen hipotansiyon ve düşük glikoz düzeyini de göz önüne alarak aslında RA'in hipoadrenalizm olarak geliştiği yorumları da yapıldı. Hensch, 1948 de adrenal korteksten izole ettiği bileşimi "Compound E" olarak adlandırarak RA hastalarını tedavi etmeye başladı. Bu bileşimle RA hastalarında mucizevi iyileşmeler saptayan Hensch'e bu buluşu 1950 yılında Nobel ödülünü kazandırdı. Kortikosteroidlerin bulunuşu o kadar ses getirdi ki bazı hekimler kortizonun buluşunun bir milat olduğunu öne sürerek, kortizondan önce ve sonra anlamında "BC,AC" terimini kullandılar.<sup>1,2,3,4</sup>

Ancak çok geçmeden ilacın ciddi yan etkileri konuşulur olmaya başlanmış hatta Hensch bile buluşu ilaçla ilgili olarak "Compound E'nin uzun süre uygulanımının güvenilirlik ve yan etkileri hakkında bilmemiz gereken daha çok şeyler var" diyerek ciddi yan etkilerine dikkatleri çekmiştir.

### Glukokortikoidlerin yapısı

İnsan adrenal korteksinden salgılanan ana glukokortikoid hormon olan kortizol, (Hidrokortizon) kortizonun hidroksilasyonu sonucu oluşmaktadır.

Kortikosteroid aktivitesi için 11-beta ve 17-alfa hidroksil gurupları önemli rol oynar. Kortizonun sentetik analogu olan prednizonun aktifleşmesi için de hidroksilasyona uğraması gerekir. Prednizonun A halkasına eklenen çift bağ ile mineralokortikoid aktiviteyi arttırmadan kortikosteroid aktivitesi artırılır. Bu molekülün 6-alfa metilasyonu ile "metilprednizon", 9-alfa florasyonu ile "Triamnisolone" veya her ikisinin olmasında ise "deksametazon" oluşur.<sup>5</sup>

### Kortikosteroid'lerin plazma düzeyi ve metabolizmaları

**Tablo 1.** Kortikosteroidlerin yarılanma süreleri

Kısa süreli <12 saat	Orta süreli 12-36 saat	Uzun süreli >48 saat
Hidrokortizon	Prednizon	Parametazon
Kortizon	Prednizon	Deksametazon
	Metilprednizon	Betametazon
	Triamnisolon	

KS'lerin plazma düzeyi hipotalamik-pituitier-adrenal (HPA) aksın feedback kontrolü sayesinde 5-25 mikrogram düzeyinde tutulmaktadır. KS'lerin büyük çoğunluğu (% 80) alfa-globuline bağlanırken kalan az bir kısmı (% 10) albumine bağlanır ve % 10 luk kısım ise serbest kalarak biyolojik aktivite gösterir. KS'ler düşük ya da normal dozlarda daha çok globulinlere bağlanmaktadır.<sup>6</sup> Ancak yüksek dozlarda albumine bağlanma oranı ve serbest KS düzeyi artar. Bu nedenle hipoalbuminemi'li hastalarda KS'ler istenmeyen konsantrasyonlara ulaşarak yan etkilere neden olur. Steroidlerin atılımı karaciğer yoluyla. Biotransformasyon yoluyla konjuge edilerek inaktif

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, AYDIN

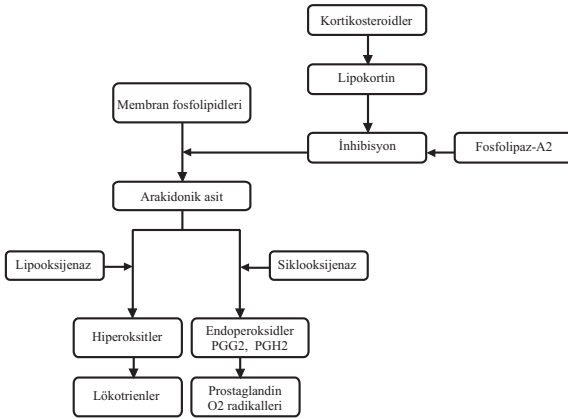
metabolitlere dönüşür ve daha sonra idrarla atılır. Aktif olan çok az bir kısmın atılımı ise doğrudan renal yoldan olmaktadır.

KS'ler yarılma sürelerine göre üç guruba ayrılmaktadır.<sup>5,7</sup> Tablo 1

### Etki mekanizması

Glukokortikoidlerin (GK) RA'li hastalardaki popülaritesi genel olarak antienflamatuar ve immün modulatuar etkilerinden kaynaklanmakla birlikte, hipotetik olarak hastalığa özgün bir mekanizmadan da kaynaklanmaktadır. Bu konuyla ilgili oldukça fazla derlenmiş yazılar mevcuttur.<sup>8,9</sup>

Temel mekanizma, serbest dolaşan glukokortikoidlerin plazma membranından pasif difüzyonla yoluyla geçerek, hücrelerde bulunan sitoplazmik intraselüler reseptörlere bağlanması ve etkinlik oluşturması şeklinde açıklanabilir. Aktive olmuş hormon-reseptör kompleksi, daha sonra yapısal bir değişime uğrar ve nükleus içindeki spesifik bölgelere hareket eder. Burada reversible olarak kromatine bağlanır ve spesifik genlerin modülasyonuna neden olur. Bunun izleyen aşamada mesenger RNA üretimi başlar, peşinden de hormonal etkiyi oluşturan enzim ve diğer proteinler kodlanır. KS'le karşılaşan hücrelerin çoğunda 2 saat içinde hücrel cevap meydana gelir. Bazılarında ise bu süre 10 dakikaya kadar iner. KS'lerin ana etkisi lipokortin gibi bazı proteinlerin sentezine yaptığı katkı ile gerçekleşir. Lipokortinin antienflamatuar etkisi, hücre membranına bağlı fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. Böylece hücre içi prostoglandin, lökotrien ve oksijen radikallerinin üretimi azalır. Şekil 1



Şekil 1. Kortikosteroidlerin Antienflamatuar Etki Mekanizması

Lipokortin üretiminin uyarılması yoluyla KS'ler, IL1, IL2, IFN-alfa, TNF ve IL3 gibi çeşitli proenflamatuar sitokinlerin yapımını inhibe eder. Buna ek olarak KS'ler düşük dozlarda bile kollagenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü dahil olmak üzere makrofajlar tarafından üretilen bir dizi proenflamatuar

enzimin sentezini inhibe eder. KS'ler ayrıca siklooksijenaz-2 genini kontrol eden protein üretimini de stimüle eder.

### Genel etkiler

- GK'ler enflamatuar süreçte yer alan değişik hücre tiplerini etkileyerek antienflamatuar etkilerini gösterirler. Makrofaj ve fibroblastların proliferasyon, değişim ve fonksiyonlarını inhibe ederler.

- GK'ler aynı zamanda IL1, IL6, TNF-alfa gibi sitokinlerin yapım ve serbestleşmesini inhibe ederek antienflamatuar cevabın oluşmasını sağlarlar.

- Prostoglandin ve lökotrienler dahil araşidonik asit metabolitlerinin yapımını etkilerler.

- Siklooksijenaz tip 2'nin oluşumunu azaltırlar.

- Endotelial hücrelerin proenflamatuar cevabını inhibe ederler.

- GK'ler lenfosit dağılımını etkileyerek lenfopeniye yol açarlar.

- Ayrıca değişik mekanizmalarla T hücrelerinin yapım, proliferasyon ve aktivasyonunu inhibe ederler. B hücreleri ve plazma hücreleri bu durumdan daha az etkilenirler.<sup>5-9</sup>

### Hastalığa özgü etkiler

Konuyla ilişkili bir çalışmada, RA'li hastaların pituitar-adrenal aksın hipotalamik regülasyonunda defekt olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bu nedenle bu kimseler kronik artrit gelişimine yatkın kimselerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise RA'li hastalarda hipotalamo-pituitar-adrenal aksın cerrahi strese yanıtının osteoartritli ve osteomyelitli hastalara göre daha düşük olduğu öne sürülmüştür.<sup>11</sup>

### Glukokortikoidlerin RA'te kullanımı

RA'te sinoviti güvenilir, etkin ve hızlı bir şekilde baskılayan tek ilaç KS'lerdir. RA'te KS kullanımı ile ilgili yayımları kapsayan geniş kapsamlı bir derlemede KS'lerin ağrı ve katılığı gidermede güçlü antienflamatuar etki oluşturdukları ve NSAİD'a üstün oldukları bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ancak etkisinin doz arttırımı olmaksızın uzun süre aynı düzeyde kalamayacağı ve gelişen adrenal baskılanma ve diğer yan etkiler nedeniyle özel durumlar hariç uzun süre kullanımının doğru olmadığı öne sürülmektedir.<sup>12</sup>

KS'ler birkaç şekilde ve genel olarak 2 amaca yönelik uygulanırlar. Bunlardan kısa süreli kullanımda (1 yıldan az) amaç hastalığın başlangıcındaki alevli semptomları kontrol altına almak ve steroide birlikte başlanılan "hastalığı modifiye edici" ilacın etkisinin oluşmasına kadarki sürede hastayı rahatlatmaktır. Bu son kullanım şekli "Köprü tedavisi" olarak da bilinir. KS'lerin bir diğer kullanım tarzı ise diğer ilaçların beklenen sürelerde etkisiz olması ya da yan etkilerin ortaya çıkması durumunda uzun dönem kullanımı şeklindedir.

KS'leri aynı zamanda radyolojik progresyonu önlemek amacıyla kullanan ve bu yönde olumlu görüş bildiren yazarlar bulunmaktadır. Gerçekten bazı

çalışmalarda KS'lerin RA'te radyolojik progresyonu azaltılabileceği bildirilmektedir. Kontrollü olmayan uzun dönemli çalışmalarda erozyon gelişiminde azalma saptandığı bildirilmiştir.<sup>13,14</sup>

128 hastalık kontrollü bir çalışmada 2 yıllık izlem sonrasında 7.5 mg prednizolon alan grup ve kontrol grubunda akut faz cevabında bir değişiklik gözlenmezken, Larsen skoruyla yapılan değerlendirmede 7.5 mg prednizolon alan grubun radyolojik progresyonunda yarı yarıya azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada steroidin yanı sıra NSAİD ve hastalığı modifiye eden ilaçların kullanılmasına da izin verildiği ve klinik semptomların her iki grupta da iyileştiği gözlenirken prednizolon alan grupta semptomlarda daha hızlı bir gerileme saptanmıştır. Bu çalışmada kısa dönem KS kullanımına bağlı yan etkiler rapor edilmemiştir.<sup>15</sup>

#### **Kısa süreli kortikosteroid kullanımı**

Yakın zamanda düşük doz KS'lerin kısa süreli kullanımları ile ilgili iki metanaliz yayınlanmıştır.<sup>16,17</sup> Bunların birinde, 1-2 hafta gibi kısa süreli uygulamaların etkinliği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada 15 mg ve daha az dozlarda prednizolon'un etkin semptomatik düzelmeye yol açtığı bildirilmektedir. Diğer çalışmada ise KS'lerin 3 ay ve daha fazla kullanımının sonuçları araştırılmıştır. Hastalarda ilk altı ayda, eklem şişliği, hassasiyeti ve ESR açısından plaseboya göre anlamlı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu etkinin derecesinin ikinci kuşak antiromatizmal ilaçlar kadar olduğu öne sürülmüştür.

KS'lerin köprü tedavisi olarak kullanılmasına ait 2 araştırma mevcuttur.<sup>18,19</sup> Bunlardan birinde altın ve penisilamin tedavisi alan ve NSAİD ilaç kullanmasına izin verilen bir grup hastanın tedavi şemasına 5 mg prednizolon eklenmiş, 24 haftalık tedavi sonrası tüm değişkenlerde plaseboya göre anlamlı düzelmeler saptanmış. İlacın kesilmesiyle birlikte bulgulara reaktivasyon gözlenmiş, hastalık aktivitesi belirgin şekilde artmış ve enflamasyon tekrar belirginleşmiştir.

Diğer çalışmada Sulfasalazin 2 gr/gün+MTX 7.5 mg/hafta +Yüksek doz prednizolon alan grup ile sadece Sulfasalazin alan diğer bir grupla karşılaştırma yapılmış. Prednizolon dozu 1 hafta arayla 60, 40, 25, 20, 15, 10, 7.5 mg'a kadar düşürülerek kademeli olarak 28 ve 35. haftalarda tedaviden çekilmiş; yine MTX'da kademeli olarak 40 ve 46. haftalarda kesilmiş, böylece kombine grup ve sadece sulfasalazin alan grup karşılaştırılmıştır. Sonuçta kombine grupta hastalık aktivitesinde hızlı bir düzelmeye saptanırken bu yarar KS'lerin tedaviden çekilmesiyle azalmıştır. Ancak KS'lerin tedaviden çekilmesiyle gözlenen alevlenme diğer çalışmalara göre daha az bulunmuştur.

#### **Uzun süreli kortikosteroid kullanımı**

##### **Tek başına kullanım**

Yakın zamanda bu konuda yapılan bir çalışmada, 1 ay süresince 15 mg/gün (zamanla klinik

başarıya göre doz kademeli azaltılmış) prednizolon tedavisi alan 28 geç başlangıçlı RA olgusu ile klorokin tedavisi alan 28 kişilik bir diğer grup kıyaslanmış, 2 yıllık bir izlem sonucunda her iki grupta hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kapasite açısından anlamlı iyileşme saptanırken KS alan grupta ilk bir ay sonunda hızlı bir iyileşme saptanmıştır.<sup>20</sup>

#### **Steroidin tedavide kombine kullanımı**

Bu konuda yapılan bir çalışmada 128 R.A'li hastaya ikinci kuşak antiromatizmal ilaçlara ek olarak 7,5 mg /gün prednizolon veya plasebo verilerek çift kör randomize, kontrollü bir çalışma yapılmıştır. İlk sonuçlar daha çok radyolojik eklem skorlamasına yöneliktir. Daha sonra ki sonuçlar ise hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kapasitedeki değişimi içeriyordu. 3 ay sonraki sonuçlarda prednizolon alan grupta hem artiküler indekste (şişlik ve hassasiyet) hem de ağır disabilitede azalma gözlemlendi. Ancak akut faz cevabında bir değişiklik saptanmamıştır.<sup>15</sup>

#### **İntramusküler Kortikosteroidler**

Altın tedavisi başlanan hastalara birlikte köprü tedavisi amaçlı intramusküler metilprednizolon pulse tedavisi (4hafta arayla 3 kez 120 mg) uygulanmıştır. Bu tedavi seçeneğinin rebound fenomenine daha az yol açtığı şeklinde bir görüş vardır. Bu olasılıkla intramusküler depo steroidlerin serum düzeylerinin göreceli olarak kontrollü düşüşüne bağlıdır.<sup>21</sup>

#### **Pulse Kortikosteroid kullanımı**

Pulse tedavi kısa süre içerisinde yüksek KS dozlarının (Genellikle metil prednisolon 1 gr) IV infüzyonla verilmek suretiyle yapılır.<sup>22</sup> Bir çok değişik uygulamalar olmakla birlikte en çok uygulanan tarz; gün aşırı 3 kez ve 6 haftalık dinlenme periyodu bırakılarak yapılmasıdır. Bu tedavi ilk olarak böbrek nakli yapılan hastalarda uygulanmıştır. Ancak daha sonra başta lupus nefriti olmak üzere diğer böbrek bozukluklarında da uygulanmıştır. IV tedavi sonrası bu hastalarda sinoviyal enflamasyonda daha hızlı ve uzun süreli iyileşme olmuştur. Bir dizi çalışmada RA'te kullanılan hastalığı modifiye eden ilaçlarla birlikte tedaviye erken ilk cevap alınmaya kadar metil prednizolon uygulanmış ve metil prednizolon tedaviye başlama ile ilk cevap arasında köprü işlevi görmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada pulse metil prednizolon uygulanan hastalarda risk-yarar oranı bakımından olumlu olduğu ve yan etkisinin oldukça az olduğu gösterilmiştir.<sup>23-27</sup> Metil prednizolonun bugün için minimal etkin dozu bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda 320 mg'a kadar düşük dozlar, 1 gr kadar etkili bulunmuşken, diğer çalışmalarda 500 mg IV uygulamanın etkide azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.

#### **İntra artiküler KS kullanımı**

RA tedavisinde intra artiküler steroid

uygulaması önemli bir yer tutar. Özellikle monoartiküler veya oligo artiküler tutulumlu olgularda gerektilçe uygulanmaktadır. Poliartiküler tutulumlu olgularda özellikle bir eklemde inatçı bir enflamasyon söz konusu ise oral steroid dozunu arttırmak yerine lokal steroid uygulamak daha uygun olmaktadır. KS'lerin etki yolu tam olarak bilinmemekle birlikte enflamasyonu giderdiği ve sinoviyal sıvının viskozitesini ve hyalürinat konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir.<sup>5</sup>

Uygun koşullarda yapılması halinde intra artiküler uygulamaların riskleri çok düşüktür. Bazı yayınlarda intra artiküler KS uygulamalarının kıkırdak yıpranmasına yol açtığı, tendon ve ligamanlarda rüptüre neden olabileceği öne sürülürken, diğer bazı çalışmalarda bunun tam tersi olarak kondroprotektif etkiden söz edilerek osteofit oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir.

Intra artiküler uygulamalar için en uygun KS olarak birçok çalışmada *Triamnisolone heksasetonide* olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni bu preparatın uzun etkili ve solubilitésinin diğerlerine göre daha az olmasından kaynaklanmaktadır. Yine tercih edilen bir diğer preparat *Triamnisolone asetone* ve *Betametazon sodyum fosfat* olarak bildirilmiştir.

Uygulama sıklığı olarak iki enjeksiyon arasında en az 4-12 hafta olması gerektiği ve aynı eklemde 1 yıl içinde 3'ten fazla enjeksiyon yapılmaması gerektiği bildirilmektedir.<sup>5, 7, 8</sup>

#### Minimal Etketif Doz

Kortikosteroidlerle ilgili minimal etketif dozu ortaya koymak açısından doz-cevap ilişkisini içeren çok fazla çalışma yoktur. Bu konuyla ilgili yapılan birkaç çalışmada sonuçlar 5-10 mg/gün prednizolon dozunu minimal etketif doz olarak bildirmişlerdir.<sup>15, 8, 9, 29</sup>

#### KS'lerde doz azaltma

KS'ler kısa zaman ve altta yatan hastalık bulguları kontrol altına alındığında hızla azaltılmalıdır. Doz azaltımı altta yatan hastalığa göre planlanmalıdır. Uzun dönem, orta dönem veya kısa dönem KS kullananlarda doz kontrolsüz azaltılırsa KS çekilme sendromu gelişir. Yakınmalar arasında miyalji, bitkinlik, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kilo kaybı sayılabilir. Bu bulgular, 3 aydan uzun sürede 30 mg ve üstündeki dozlarda KS alan hastalarda % 70 oranında rapor edilmiştir.<sup>30</sup> Bunu önlemenin yolu KS dozunu uygun zamanda kontrollü olarak düşürmektir. KS azaltma yöntemi olarak önerilen yol; her seferinde günlük 2.5 mg olmak üzere 6-10 hafta süre içinde 7.5 mg'a kadar inilmesi, daha sonra aynı aralıklarla 1mg azaltılarak devam edilmesidir.<sup>5</sup>

#### Çocuklarda kortikosteroid

KS'ler lineer kemik büyümesini inhibe eder ve epifizyal kapanmayı geciktirerek büyüme geriliğine neden olur. Düzenli olarak 7.5 mg ve üstü dozlarda

prednizolon alan çocuklarda lineer kemik büyümesi inhibe olur. Growth hormon baskılanması suçlanmakla birlikte esas etken henüz bilinmemektedir. Aynı dozlarda prednizolonun alternan uygulama ile kullanılması bu etkiyi yavaşlatır.<sup>31</sup>

#### Kortikosteroid kullanımının yan etkileri Genel

Kortikosteroid tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar çok çeşitlidir. Tablo 2

**Tablo 2.**Kortikosteroidlerin yan etkileri

Metabolik	Obezite Glukoz/protein metabolizması bozukluğu Elektrolit imbalansı Enzim indüksiyonu
Enfeksiyona eğilim	
Müskuloskeletal	Miyopati Osteoporoz Osteonekroz Tendon rüptürü KS kesilme sendromu
Gastrointestinal	Peptik ülser Pankreatit
Oftalmik	Katarakt Glokom
Santral sinir sistemi	Psikoz Depresyon Benign intrakranial hipertansiyon
Dermatolojik	Akne Stria Alopesi Deri atrofisi
Büyümede gecikme	
HPA aks supresyonu	

KS'ler öncelikle vücudun yağ dağılımında değişikliğe yol açarak Cushingoid görünüm oluşturur. Bunlar gövde obezitesi, buffalo hörgücü ve aydede yüzü tarzında olabilir. Bu bulgular iki ay tedavi gören hastalarda %13 oranında görülürken beş yıl ve daha fazla KS tedavisi gören hastaların yaklaşık yarısında görülür. Mediasten ve temporal yağ yastığı diğer lokal yağ biriken dokuları oluşturur. Gün aşırı tedaviye geçildiğinde bu durum hızla geriler.<sup>32</sup>

Ekzojen KS'ler glikoz, protein ve elektrolit metabolizmasını ve hepatik fonksiyonları bozarak; hiperglisemi ve insuline direnç oluşmasına, kas ve kemiklerde protein yıkımına, sodyum retansiyonu ve potasyum kaybına neden olur.

#### Enfeksiyonlar

KS tedavisi bir çok enfeksiyonun oluşmasına zemin hazırlar. Bakteriyel enfeksiyonlar arasında staflokoklar, Gr (-) ler, tüberküloz ve listeria enfeksiyonları en sık görülür. Bazı viral, fungal bakteriyolojik ajanlar da sıklıkla görülebilir. Birçok yayında KS alanlarda enfeksiyonlara eğilimin arttığı bildirilmiştir. KS alan hastalarda Tbc reaktivasyonu buna güzel bir örnektir. Ancak bu görüşün aksine Tbc



reaktivasyonunda görülen artışta tedavi şemasındaki bazı immunsupresif ajanların da rolü olabileceğini de savunan yazılar mevcuttur.<sup>5,3</sup>

### Peptik ülser

Endojen Cushing hastalığında görülmemesine rağmen KS alanlarda peptik ülser oluşumu veya reaktivasyonuna rastlanmaktadır. Yine KS'lerin NSAİ'ların peptik ülser oluşturma riskini arttırdıkları bilinmektedir.<sup>5,34,35</sup>

### Osteoporoz

KS'e bağlı kemik kaybı özellikle trabeküler kemikte oluşur. Foton absorpsiyometri ile yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinde KS'e bağlı kemik kaybı en sık lomber vertebrada, daha az olmak üzere femur boynunda ve en az da önkol kemiklerinde görülür. KS alan hastalarda yapılan bir araştırmada vertebralarda %11-20 oranında kama ya da ezilme tarzında fraktür gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Yapılan çalışmalarda osteoporoz oluşturmayacak eşik KS dozu için henüz bir fikir birliği gözükmemektedir. 10 mg/gün ile başlayıp 20 hafta içinde sıfıra indirilen KS dozu ile kemik kaybının olduğu rapor edilmiştir.<sup>36</sup> Öte yandan 7.5 mg/gün ile yapılan KS tedavisi dozu ile kemik stokunun korunduğu bildirilmiştir. Günde 7.5 mg ve üzerindeki KS dozları ile kemik kaybı arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir.<sup>37</sup>

### Ateroskleroz

Uzun süreli KS tedavisinin ile ateroskleroz oluşumunu hızlandırdığı yönünde bilgiler mevcuttur.<sup>34</sup> KS alan RA hastalarının % 60 a yakınında alt ekstremitelerinde ateroskleroz izlenmiştir. RA ve

diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı mortaliteyi araştıran bazı yayınlarda bu oranın iki kat fazla olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada KS'le tedavi edilen RA hasta gurubunda koroner kalp hastalıklarından dolayı görülen ölüm oranının, almayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>14</sup>

### Pulse tedavide yan etkiler

Pulse tedavide yan etki ve komplikasyonlar daha çok böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda izlenmiştir. Bu komplikasyonların en önemli olanı ani ölümdür ve daha çok ventriküler ritm bozukluğu ve ardından gelişen miyokard enfarktüs nedeniyle olmaktadır. İnfüzyon süresinin 30dk.'nın üzerinde tutulması halinde bu komplikasyonların azalacağı bildirilmiştir. Geçici artralji, sinovit, pankreatit, hiperglisemi, GİS kanamaları ve enfeksiyon daha az rapor edilen komplikasyonlardır.<sup>34</sup> Tablo 3

**Tablo 3.** Pulse Metilprednizolon Uygulamasında Görülen Komplikasyonlar

Metil prednizolon pulse terapide komplikasyonlar
Ani ölüm/Ventriküler disritmi
Şiddetli enfeksiyon
Transient artralji, sinovit
Hiperglisemi
Pankreatit
GİS kanama
Akut psikoz

İntra artiküler KS uygulamalarında görülen yan etkiler ve uygulamanın kontrendikasyonları Tablo 4 ve Tablo 5'te özetlenmiştir.<sup>38,39</sup>

**Tablo 4.** İntra artiküler Kortikosteroid Kullanımında Görülen Komplikasyonlar

Sistemik yan etkiler	Lokal yan etkiler
Yüzde flushing	Enjeksiyon sonrası bulgularda alevlenme
Menstrüel düzensizlik	Deride pigmentasyon
Diyabet kontrolünün bozulması	Subkutan atrofi
Emosyonel bozukluk	Kanama
HPA supresyonu	Yumuşak doku kalsifikasyonu
ESR/CRP düşme	Steroid artropatisi
Anaflaksi(Nadir)	Tendon rüptürü / atrofisi
	Eklem/yumuşak doku enfeksiyonu

**Tablo 5.** İntra artiküler Kortikosteroid İnjektasyonu Kontrendikasyonları

Kortikosteroid enjeksiyonu kontrendikasyonları

İnstabil eklem
Enjeksiyon uygulanacak eklemde enfeksiyon şüphesi
Genel veya lokal bakteriemi-sepsis riski
Eklem çevresinde kırık
Belirgin periartiküler OP
Genel bulgularda bozukluk
İsteksiz hasta
Relativ kontrendikasyonlar;
Diyabet, Antikoagülasyon, Kanama diyatezleri, İmmunsupresyon, Anxiete vs

## KAYNAKLAR

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24:181-97.
2. Kersley GD, Glyn J. A concise international history of rheumatology and rehabilitation. Friends and foes. London: Royal Society of Medicine Services Ltd, 1991: 56-7 and 84-5.
3. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis and intermittent hydarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1938; 13:157-72.
4. Kasch J, Hetenyi G Jr. An historical review of rheumatoid arthritis treatment: 1948 to 1952. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27:57-65.
5. Kirwan JR. Systemic corticosteroids. In: Klippel JH, Dieppe PA.(ed.s) *Rheumatology*. Harcourt Publishers Limited. 2000; 3.6.1-6.
6. Baxter HD, Forssham PH. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med*. 1972; 53: 573-89.
7. Dimitrios TB, Ronald LW. Corticosteroids. In: Koopman JW.(ed) *A textbook of rheumatology* 14th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 827-47.
8. Laan RFJM, Jansen TL, Th A, van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Br Soc Rheum* 1999; 38: 6-12.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated disease: Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119:1198-208.
10. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G et al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1281-8.
11. Eijsbouts A, van den Hoogen F, Laan R, Hermus A, de Waal Malefijt M, van de Putte L. Similar response of ACTH, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1138-9.
12. George E, Kirwan JR. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1990; 4:621-47.
13. Bryon MA, Kirwan JR. Corticosteroids in rheumatoid arthritis: Is a trial of their disease modifying potential feasible? *Ann Rheum Dis* 1986; 46:171-3.
14. West HF. Rheumatoid arthritis. The relevance of clinical knowledge to research activities. *Abstr World Med* 1967; 41:401-17.
15. Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis *New Engl J Med* 1995; 333:142-6.
16. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1818-25.
17. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br Med J* 1998; 316:811-8.
18. Harris ED, Emkey RD, Nichols JE, Newberg A. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: A double blind study. *J Rheumatol* 1983; 10:713-21.
19. Van Gestel AM, Laan RFJM, Haagsma CJ et al. Oral steroids as bridge therapy in RA patients starting with parenteral gold: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 347-51.
20. Van Schaardenburg DJ, Valkema R, Dijkmans BAC, Papapoulos S, Zwinderman AH, Han H et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 334-42.
21. Corkhill MM, Jirkham BW, Chikanza K, Gibson T, Panayi GS. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: A 24 week randomised controlled trial. *Br J Rheumatol* 1990; 29:274-9.
22. Weusten BLAM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:183-92.
23. Liebling MR, Leib E, McLaughlin K, Blocka K, Furst DE, Nyman K et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. A double-blind cross-over trial. *Ann Intern Med* 1981; 94:21-6.
24. Williams IA, Baylis EM, Shipley ME. A double-blind placebo-controlled trial of methylprednisolone pulse therapy in active rheumatoid disease. *Lancet* 1982; 2:237-40.
25. Forster PJ, Grindulis KA, Neumann V et al. High-dose intravenous methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:444-6.
26. Neumann V, Hopkins R, Dixon J et al. Combination therapy with pulsed methyprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:747-51.
27. Bijlsma JW, Schenk Y, Ramselaar AC et al. Methylprednisolone pulse therapy in conjunction with azathioprine in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1986; 5:499-504.
28. Axelrod L. Glucocorticoids. In: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB.(ed.s) *Textbook of Rheumatology*. 4th Edition Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 779-796.
29. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar M, Westhovens R, Van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-18.
30. Dixon R, Christy N. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980; 68:224-30.
31. Reimer LG, Morris HG, Ellis EF. Growth of asthmatic children during treatment with alternate-day steroids. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55:224-31.
32. Weisman MH. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:183-90.
33. Grieco MH. The role of corticosteroid therapy in infection. *Hosp Pract* 1984; 18:131-43.
34. Cooper C, Kirwan JR. The risk of local and systemic corticosteroid administration. *Baillière's Clin Rheumatol* 1990; 4:305-32.
35. Piper JM, Ray WA, Daughery JR, Griffen MR. Corticosteroid use and peptic ulcer-role of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Ann Intern Med* 1991; 114:735-40.
36. Laan RFJM, Van Reil PLCM, van de Putte LBA, Van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens JAM. Low dose prednisolone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: A randomised controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119:963-8.

37. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Safety of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis 1986;45:950-3.
38. Reid DM, Eastmond C, Rennie JAN. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after repeated intra-articular steroid injection. Ann Rheum Dis 1986;45:87.
39. Berger RG, Yount WJ. Immediate 'steroid flare' from intra-articular triamcinolone hexacetonide injection: Case report and review of the literature. Arthritis Rheum 1990;33:1284-6.

#### **YAZIŞMAADRESİ**

*Prof. Dr. Ö. Faruk ŞENDUR  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik  
Tedvi ve Rehabilitasyon AD. 09100 AYDIN*

*Geliş Tarihi : 02.07.2002  
Kabul Tarihi : 15.08.2003*