

Romatolojik Hastalılarda Doğru Kortikosteroid Kullanımı

Dr. Nurullah AKKOÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

İlk sentez edilen kortikosteroid, vücutta yapılan glukokortikoidler içinde en önemlisi olan kortizol'un bir türevidir. Bu nedenle, halk ve hekimler arasında bu grup ilaçlar genellikle kortizon olarak bilinir. Günlük pratikte kortizonla eşdeğerli olarak kortikosteroid (KS), glukokortikoid (GC) ve steroid terimleri de sıkça kullanılır. Aslında bunlar farklı maddelerdir. Steroidler, sürrenal korteksinde, yapılan kortikosteroidler ve androjenleri, ifade eder. Kortikosteroidlerin ise, glukokortikoid ve mineralokortikoid olmak üzere iki alt grubu vardır.

Kortizon, ilk defa 1948 yılında romatoid artritli bir hastada kullanıldığında dramatik etkisi nedeniyle önce mucizevi bir ilaç olarak görülmüş, ancak yan etkileri çok geçmeden fark edilmeye başlanmıştır. O zamanlar başlayan kortikosteroidlerin etkinliği ve güvenilirliği konusundaki tartışmalar, bugüne kadar sürmüştür. Ama gerçek şudur ki, RA'lı hastalar başta olmak üzere birçok romatizmal hastalığın semptomlarını gidermede KS'ler kadar etkili olan bir başka ilaç şimdiye kadar bulunamamıştır.

Bugün, elimizde anti-inflamatuvar özellikleri, tuz tutucu etkileri ve etki süreleri farklı olan birçok kortikosteroid preparatı vardır (Tablo 1).

Kortikosteroidlerin Etki Mekanizması

KS'lerin anti-inflamatuvar, immunosüpresif ve antialerjik etkileri vardır. Hücre membranından geçerek sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla oluşan steroid-reseptör kompleksi, hücre nükleusuna girerek burada DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunun uyarır. Lipokortin B ve İnhibitor Kappa-B α (Ik-B α) bu şekilde transkripsiyonu uyarılan proteinler arasındadır. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ik-B α ise, bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappaB (NF- κ B)'nin serbest hale geçmesini engeller. NF- κ B, inflamasyonda önemli rol oynayan birçok proteinin yapımını gen düzeyinde uyarıcı bir transkripsiyon faktörüdür (Tablo 2). Bu etkilerin sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve inflamasyonu

alanına kemotaksisi azalır; nötrofil aktivasyonu ve proteolitik enzimlerin salınımı engellenir. Böylece, birkaç saat veya birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. KS'ler ayrıca, makrofaj ve T lenfositlerde apoptoza yol açarlar. Uzun dönem KS kullanan hastalarda lenfositler azalır. Yüksek dozlarda T hücresi fonksiyonları bozulur. Genel olarak B hücresi fonksiyonları fazla etkilenmez.

KS'lerin Yan Etkileri

KS'lerin çeşitli organları ilgilendiren yan etkileri vardır. Bazı hastalarda düşük dozlarla bile ciddi yan etkiler ortaya çıkarken, bazılarında yüksek dozlarla bile yan etki görülmez. Genel olarak, KS dozu ve kullanma süresi arttıkça yan etkilerin görülme sıklığı da artar. Günde 5 mg prednizolon veya eşdeğerinden daha düşük KS kullanan hastalarda yan etkiler minimaldir. Doz, 10-15 mg/gün prednizolonu aştıkça yan etkiler artmaya başlar. Yan etkiler, doz ve kullanım süresine göre değişir (Tablo 3). Öfori, uykusuzluk, huy değişiklikleri, kilo artışı ve su tutulumu gibi yan etkiler tedavinin ilk günleri ve haftaları içinde görülürken; metabolik yan etkiler (hiperglisemi, hiperlipoproteinemi, osteoporoz), deride incelme, akne ve kuşingoid görünüm gibi diğer yan etkiler daha geç ortaya çıkar. Katarakt, psikoz ve avasküler nekroz gibi bazı yan etkilerin kullanılan KS dozu ve süresinden bağımsız olarak idiyosenkratik olarak ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.

KS'lerin kullanıldığı romatizmal hastalıklar

KS'ler, düşük dozda başta romatoid artrit olmak üzere, polimiyaljiya romatika, ankilozan spondilit, psoriatic artrit ve Reiter sendromu gibi hastalıklarda sık kullanılır.

Eklem yakınmaları nonsteroid ilaçlarla kontrol edilemeyen hastalarda steroidler, yavaş etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar bir köprü tedavisi olarak verilir. Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda ve diğer ilaçlarla tedaviye yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen aktif RA'lı hastalarda steroid tedavisi kaçınıl-

Tablo 1. Kortikosteroidlerin genel özellikleri

Kortikosteroid	Bazı KS preparatları	Eşdeğer antiinflamatuvar dozu	Biyolojik Yarı ömrü (saat)	Plazma Yarı Ömrü (dak)	Eşdeğer Tuz Tutucu etkisi
Kortizon		25	Kısa (8-12)	30	0.8
Hidrokortizon		20	Kısa (8-12)	90	1
Prednizolon	Deltacortil, Codelton, Neocorten	5	Orta (12-36)	200	0.8
Metilprednizolon	Prednol, Urbason	4	Orta (12-36)	180	0.5
Triamsinolon	Kenakort	4	Uzun (24-48)	300	0
Betametazon	Celestone	0.60	Uzun (36-54)	100-300	0
Dexametazon	Dekort, Onadron	0.75	Uzun (36-54)	150-270	0

mazdır. Ayrıca, hamilelerde ve diğer tedavilerin riskli olduğu ileri yaştaki hastalarda da KS'ler tercih edilir. Ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda KS'ler hastalığın şiddetine göre yüksek dozlarda (0.5-1 mg/kg/gün prednizolon) kullanılır. Hastalığın aktivitesi iyice baskılandıktan sonra doz yavaşça azaltılarak kesilir. Eklemlerle ilgili yakınmaların giderilmesi için 7.5-15 mg/gün prednizolon genellikle yeterli olur. Nadiren bazı hastalar daha yüksek dozlara ihtiyaç gösterirler. Tedaviye 7.5-10 mg/gün gibi bir dozla başlanarak ve yanıtı göre doz artırılarak veya azaltılarak minimum etkili doz bulunabilir. Hedef, birkaç ay içinde temel etkili ilacın etkisi başlayınca steroidleri yavaşça azaltarak kesmektir. Eğer hastanın semptomları KS'lerin kesilmesine olanak tanımıyorsa, hastayı sürekli KS tedavisine mahkum etmeden önce temel etkili ilaçlarla olan tedavisini optimize etmek gerekir.

Optimal dozda NSAİİ'ya rağmen, tolere edemeyecek düzeyde semptomları olan AS'li hastalarda KS'ler hızlı ve belirgin bir rahatlatma sağlayabilir. AS'de oral kortikosteroidlerin etkinliğini araştırılan plasebo kontrollü bir çalışma yoktur. Düşük doz KS semptomları azaltmada etkili olabilirse de, konvansiyonel dozlarda oral KS genellikle yetersizdir. Hastalık ilerlemesine etkisi olduğuna ilişkin bir kanıt olmadığı ve başta osteoporoz olmak üzere önemli sistemik yan etkileri olduğu için AS'de uzun süreli KS tedavisi önerilmez. AS'nin ekstra-artiküler belirtilerinden olan üveit, KS'e çok daha iyi yanıt verir. Biri kontrolsüz, diğeri çift kör kontrollü iki çalışmada

NSAİİ'e refrakter aktif AS'li hastalarda 3 gün arka akaya verilen İV pulse KS'in sabah sertliği, sırt ağrısı ve spinal mobilitayı olumlu etkilediği bildirilmiştir.

Yüksek doz kortikosteroid, sistemik lupus eritematozus, romatoid artritteki vaskülit, diğer sistemik vaskülitler (poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozu, temporal arterit, Takayasu arteriti, Behçet hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası vb.) iltihabi kas hastalıkları (polimiyozit, dermatomiyozit), pannikülitler, juvenil romatoid artrit sistematik forması ve Erişkin Still hastalığı gibi durumlarda kullanılır. Genellikle önerilen doz, ortalama 1mg/kg/gündür. Bu doz parenteral veya oral olarak en az 2 dozda verilmelidir.

Romatizmal hastalıkların tedavisinde standart dozlarda hastalık aktivitesinin baskılanmadığı veya hayatı tehdit eden hastalık seyri söz konusu olduğunda "pulse tedavi" uygulanır. Risk/yarar oranı çok iyi olan bir tedavi şeklidir. Değişik protokoller olmakla birlikte en çok kullanılan, 3 gün ara arkaya 500 cc %5 dekstroz içinde 1 g metilprednisolon verilerek yapılır. İnfüzyon süresi 1 saatten kısa olmamalıdır. İdeal süre 1-1.5 saattir. Etkili minimal pulse dozu bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılara göre 320 mg, 1 g kadar etkilidir. Pulse steroid tedavisi ile yan etki görülme sıklığı düşüktür. Uzun süreli oral düşük doz steroid kullanımından daha güvenli olduğu iddia ediliyorsa da, bu henüz belli değildir. Ventriküler aritmi, ani ölüm, kardiyovasküler kollaps, miyokard infarktüsü, ağır enfeksiyon, pankreatit, akut psikoz ve gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir.

Yan etkileri minimal düzeyde tutmak için bir veya az sayıdaki eklemi ilgilendiren artrit ataklarının tedavisinde intra-artiküler (İA) KS tedavisi tercih edilmelidir. İA tedavi için kullanılan KS preparatlarının etki süresi çözünürlüklerine göre değişir. Çözünürlüğü az olduğu için çoğunlukla triamsinolon heksasetonid tercih edilir. Yapılacak KS dozu ve enjekte edilecek volüm eklem büyüklüğüne göre değişir. Enjeksiyon yapılan eklem uygulamadan sonra 24 saat istirahat ettirilmelidir. Enjeksiyon aralıkları 3 aydan daha kısa olmamalıdır. İA steroidlerin yan etkileri azdır. Tendon rüptürü, osteonekroz, septic artrit ve akut sinovit (ilk 24 saatte) gibi lokal yan etkiler ile daha nadir olarak hiperglisemi, iyatrojenik kuşing ve HPA aks süpresyonu gibi sistemik yan etkiler görülebilir.

KS Kullanacak Hastalarda İzlem Nasıl Yapılmalıdır?

Tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince periyodik aralıklarla steroid toksisitesi ile ilgili bazı tetkiklerin yaptırılması gerekir. Diyabet, hiperlipoproteinem, osteoporoz, hipertansiyon, katarakt ve glokom KS tedavisi için kesin kontrendikasyon değildir. Ancak, bu hastalarda KS tedavisine başlamak için biraz daha seçici davranmalı ve bu hastalar, ilgili yan etkiler açısından daha yakın takip edilmelidir. Steroid tedavisi başladıktan sonra hastada her vizitte polidipsi, ödem, nefes darlığı, görme bozukluğu ve mental durum değişikliği gibi semptomlar sorgulanmalı ve kilo ile kan basıncı değişiklikleri izlenmelidir.

Yan Etkilere Karşı Ne Önlem Alınmalıdır?

Genel Önlemler

Semptomların baskılanması için KS dozu ve kullanım süresi minimumda tutulmaya çalışılmalıdır. Kullandıkları KS'lerin dozuna ve süresine göre hastaların HPA akslarının süprese olup olmadığı tahmin edilebilir (Tablo 4). Ara gruptaki bazı hastalarda ise aks süpresyonu olup olmadığı ancak stimülasyon testleri ile anlaşılır. Aksı baskılanmış hastalara büyük

Tablo 2. NF-κB tarafından regüle edilen proteinler

Sitokinler:

IL-1B, TNFα, IL-2, IL-6

Büyüme faktörleri:

G-CSF, GM-CSF, MCSF

Kemokinler:

IL-8, MIP-1, MCP-1, eotaksin

İnflamatuvar enzimler:

iNOS, COX-2

Adezyon molekülleri:

ICAM-1, VCAM-1, E-selektin

Tablo 3. Düşük ve yüksek dozda (a) KS'lerle görülen başlıca yan etkiler

	Her Dozda	Muhtemelen Sadece Yüksek Dozda (>10 mg/gün)
Genel	Kilo artışı, Vücut yağ redistribüsyonu	İnfeksiyon
Deri	Akne, Hirsutizm, Purpura, Stria	Yara iyileşmesinde gecikme
Göz		Katarakt ¹ , Glokom
Kalp-Damar		Hipertansiyon, Hiperlipoproteinem, Ateroskleroz
Gastrointestinal	Peptik ülser ²	Pankreatit Barsak rüptürü, Divertikül rüptürü
Kas İskelet	Osteoporoz	Osteonekroz ¹ , miyopati
Nöropsikiyatrik	Öfori, insomni, depresyon	Psikoz ¹
Endokrin	Diabetes Mellitus	HPA Disfonksiyonu

(1): Bu yan etkilerin kullanılan doz ve süreden bağımsız olarak da görülebileceği bildirilmiştir.

(2): Bu yan etki, NSAİİ'larla birlikte kullanıldığında görülür.

cerrahi ve travma gibi stress durumlarında, stress dozunda steroid vermek gerekir. Ara gruptaki hastalarda, eğer zaman varsa önce ACTH stimülasyon testi ile aks süpresyonu olup olmadığı araştırılmalıdır. Yeterli zaman yoksa, hastayı riske atmamak için bunlara da stress dozunda steroid verilmesi önerilir. HPA aksın süprese olmaması için, kullanılan KS dozu 10 mg/gün ve mümkünse 5 mg/gün prednizolondan daha düşük tutulmaya çalışılmalı, diurnal ritme uygun olarak sabahları tek doz şeklinde verilmeli ve uzun etkili KS'lerin (parametazon, betametazon, deksametazon) kullanımından kaçınılmalıdır. Başlangıçta günde iki doza ihtiyaç gösteren hastalarda, en kısa zamanda tek doza geçilmeli ve mümkün olan hastalarda gün aşırı steroid kullanımı tercih edilmelidir. Adrenal yetmezlik, steroid kesilme sendromu ve hastalığın alevlenme olasılığına karşı steroidler yavaş yavaş kesilmelidir. (Tablo 5). Bazen sürrenal bezler tam baskılanmasa bile, ilacın ani kesilmesi ile steroid kesilme semptomları ortaya çıkar (Tablo 6). KS'ler 3-6 ay içinde kesilmeye çalışılmalıdır. Ancak, bazı hastalarda bunun mümkün olamayacağını kabul etmek gerekir.

Steroid kullanan hastalara kilo artışına karşı, düşük kalorili diyet verilmelidir. Hastada hipertansiyon, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği yoksa 20 mg/gün prednizolondan düşük

dozlarda tuz kusutlanması gerekmez. Düşük doz steroid tedavisi sırasında, gastrointestinal kanama veya peptik ülser, enfeksiyon ve osteoporoz en sık morbiditeye yol açan yan etkiler olarak bildirilmiştir.

Peptik Ülser

KS'ler tek başlarına kullanıldıklarında peptik ülser gelişme riskini artırmazlar. Prospektif bir çalışmada, KS alan hastalarda peptik ülser gelişmesi için rölatif risk 1.1, NSAİİ alan hastalarda 4.4, KS ve NSAİİ alan hastalarda ise 14.6 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, KS ve NSAİİ'ler birlikte kullanıldığında mutlaka misoprostol veya proton pompa inhibitörü veya yüksek doz H2 blokleri ile ülser profilaksisi yapmak gerekir. Diğer bir alternatif, KS'leri daima COX-2 spesifik inhibitör NSAİİ'lerle birlikte kullanmaktır. Ancak halen böyle bir kombinasyonun ülser insidansını artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Enfeksiyon

KS'ler, monosit ve nötrofil kemotaksisini ve birçok sitokinin sentezini inhibe ederler. Bu nedenle KS alan hastalarda enfeksiyonlar daha sık görülür ve baskılanan inflamasyon nedeniyle sistemik inflamatuvar semptomlar belirgin olmayabilir. Daha çok hücrel immünite etkilendiği için Tbc, *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu ve fungal enfeksiyonlar görülür. 20 mg/gün prednizolon ve eşdeğerinden daha yüksek steroid alan hastalarda enfeksiyon riski artar. Günde 10 mg'dan daha az prednizolon alan hastalarda pratik olarak enfeksiyon riskinde artış yoktur. Ancak, tartışmalı olsa da bazıları PPD (+) ise, bu hastalarda tbc profilaksisi verilmesini önerirler.

Osteoporoz

KS'lerin kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri vardır. Uzun süre KS kullanan hastaların yaklaşık % 50'sinde osteoporoz görülür. Kemik kaybı, başlangıçta trabeküler kemikte görülür. Ancak, zamanla kortikal kemik kaybı da ortaya çıkar. İlk yıl içinde trabeküler kemikte %12, daha sonraki her yıl %3 kayıp gerçekleşir. Altı aydan kısa süren KS kullanımında tedavi kesildikten sonra kayıp yerine konur. Günde 4 mg prednizolon ve daha düşük dozlarda kemik kaybı görülmediği kabul edilmektedir. Prednizolonun kemik kaybı üzerindeki direkt olumsuz etkisi, hastada sağladığı mobilitenin yarattığı olumlu etkisiyle dengelenebilir. Hastaları osteoporoz riskine karşı korumak için kronik KS dozunu maksimum 10 mg/gün prednizolon ile sınırlamak ve mümkünse 5 mg/gün'ün altında tutmak gerekir. Uzun süre (>6 ay) 5 mg/gün ve üzerindeki dozlarda prednizolon alan hastalara, kalsiyum (1000 mg/gün) ve vitamin D (400-800 IU/gün) desteği verilmelidir. Kalsiyum ve D vitamini desteğine rağmen kemik kaybı devam eden hastalarda, tedaviye bifosfonat eklenmelidir. Postmenopozal kadınlarda steroid nedeniyle oluşan kemik kaybını en aza indirmek için hormon replasman başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Aral, O., Romatolojide kortikosteroid kullanımı: Genel İlkeler, in Rasyonel Kortikosteroid Kullanımı, Y. Karaaslan ve A. Kadayıfçı, Ed. 2004, MD Yayıncılık: Ankara. p. 26-35.
2. Akkoc, N., Romatoid Artrite kortikosteroid kullanımı. Rasyonel Kortikosteroid Kullanımı, ed. Ya. Karaaslan ve A. Kadayıfçı. 2004, Ankara: MD Yayıncılık. 36-42.
3. van Vollenhoven, R.F., Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use. Postgrad Med, 1998. 103(2): p. 137-42.
4. Morand, E.F., Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. Curr Opin Rheumatol, 2000. 12(3): p. 171-7.

Tablo 4. Kullanılan KS dozu ve süresine göre HPA aks süpresyonu

1. HPA aksı süprese kabul edilen hastalar

- a. 3 haftadan uzun süre > 20 mg/gün prednizolon alan hastalar
- b. Klinik olarak kuşing sendromu gelişen hastalar

2. HPA aksın süprese olmadığı kabul edilen hastalar

- a. Hangi dozda olursa olsun 3 haftadan kısa KS alan hastalar
- b. Gün aşırı KS kullanan hastalar

3. Ara gruptaki hastalar

- a. 3 haftadan uzun süre 10-20 mg/gün prednizolon alan hastalar
- b. 3 haftadan uzun süre < 10 mg/gün prednizolon alan hastalar*

*Sabah tek doz alındığında bu dozda adrenal yetmezlik gelişmesi son derece nadirdir.

Tablo 5. Kortikosteroid dozunun* azaltılarak kesilmesi

KS dozu (mg)	Azaltılacak doz (mg)	Süre
40-60	10	7 gün
20-40	5	7 gün
10-20	2.5	7 gün
5-10	1	7-14 gün
<5	0.5	7-14 gün

*KS dozu prednizolon eşdeğeri olarak verilmiştir.

Tablo 6. Steroid kesilme sendromunun bulgu ve belirtileri

Letarji	Bulantı	Zayıflama
Bitkinlik	Artralji	Ciltte deskuamasyon
Anoreksi	Miyalji	Başağrısı
Ateş	Kusma (seyrek)	Postüral hipotansiyon (nadir)