

Çocukluk Çağında Glukokortikoid Tedavisi ile Oluşabilecek Yan Etkiler

SIDE EFFECTS OF GLUCOCORTICOID THERAPY IN CHILDREN

Dr.Deniz TANRIVERDİ*, Dr.Ahmet Yağmur BAŞ**, Dr.Ülker ERTAN***

* Uz., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

** Asis., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

*** Uz., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi, ANKARA

Özet

Glukokortikoidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünsüpresif etkileri nedeniyle çok sık kullanılan ilaçlardır. Pediatrik hastalıkların tedavisinde de geniş bir endikasyon spektrumu olan glukokortikoidlerin doz ve süre bağımlı bir çok yan etkileri mevcuttur. Bunlar: Cushingoid yapı, osteoporoz, katarakt, göz içi basınç artışı, hipertansiyon, miyopati, büyüme geriliği, dermatolojik komplikasyonlar, psikiyatrik bozukluklar, hiperglisemi, metabolik bozukluklar, aseptik kemik nekrozu, psödötümör serebri, enfeksiyonlara yatkınlık olarak sayılabilir. Oral glukokortikoid kullanımı ile oluşabilecek yan etkilerin hangi doz ve sürede meydana geleceğini bilerek, hastaların buna göre düzenli kontrollerinin sağlanması ve uygun destekleyici tedavilerle yan etkilerin en aza indirgenmesi mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Glukokortikoid tedavi, Yan etkiler

T Klin Pediatri 2003, 12:53-59

Summary

Glucocorticoids are commonly used medications that have antiinflammatory, antiallergic and immunosuppressive properties. They are also used in the treatment of many pediatric diseases in a wide spectrum but they have time and dose dependent side effects. These are: Cushingoid habitus, osteoporosis, cataracts, intraocular pressure increase, hypertension, myopathy, growth suppression, dermatologic complications, psychiatric reactions, hyperglycemia, metabolic effects, aseptic bone necrosis, pseudotumor cerebri, increased incidence of infections. If we know the effects with oral glucocorticoid usage in which dose and what time that are managed by regular controls and proper supportive medications. By this manner the side effects of glucocorticoids could be minimized.

Key Words: Glucocorticoid therapy, Side effects

T Klin J Pediatr 2003, 12:53-59

Glukokortikoidler 1940'lardan beri geniş bir endikasyon spektrumu içerisinde sıkca kullanılmaktadırlar. Çocukluk çağında glukokortikoid tedavisi gerektiren hastalıklar iki ayrı grupta ele alınabilir:

I-Fizyolojik dozda yerine koyma tedavisi: Adrenal korteksin yetmezliği durumlarında yerine koyma tedavisi yapılır. Bu tedavide glukokortikoid hormonun fizyolojik gün içi ritme uygun olarak tercihan hidrokortizon 20 mg/m²/gün (2/3'ü sabah-1/3'ü akşam) dozda kullanılır.

II-Farmakolojik dozda tedavi ve endikasyonları: Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünsüpresif etkisi nedeniyle 2mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün başlangıç dozu ile kullanıldığı hastalıklardır. Bu tedavi biçimi, kollagen-vasküler hastalıklar (Sistemik lupus

lupus eritematozus, romatoid artrit, dermatomyozit, poliarteritis nodosa), romatizmal kardit, inflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı), allerjik hastalıklar (Astım, atopik dermatit, ürtiker), malign hastalıklar (lenfoma, lösemi), kan hastalıkları (idiyopatik trombositopenik purpura, aplastik anemi), transplant rejeksiyonunda kullanılır (1-4). Kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde başlangıçta patolojik süreci kontrol altına alana kadar ilaç günlük bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Günde dört doz kullanım iki dozdan daha etkilidir ve hastalığı etkin bir biçimde kontrol altına alır. Ancak bu uygulama ile yan etki insidansı artar (5). İnflamasyonun kontrol altına alınıp remisyona ulaşıldığında ilacın gün aşırı verilip terapötik etkinliğin sürdürülmesi genellikle yeterli olur. Bu tedavi

biçimine 'alternatif gün' tedavisi adı verilir (2,5-7). Bunun için prednizolon gibi orta etki süreli ilaçlar tercih edilir ve iki günlük doz, gün aşırı sabah saat 07.00-08.00 arası bir seferde verilir. Amacı hipotalamohipofizer-adrenal aksı kronik tedavi sırasında en az suprese etmek ve iyatrojenik cushing sendromu belirtilerini minimuma indirmektedir (2,6,7). Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı ile oluşabilecek yan etkiler farmakolojik dozda ve uzun süreli tedavilerde oluşur. Sıklıkla oluşan yan etkiler şunlardır:

1-) Endokrin ve Metabolik Komplikasyonlar

a-) Cushingoid Yapı: Uzun süreli glukokortikoid alımından sonra gelişir. Glukokortikoidler adipoz dokuya glukoz girişini azaltıp, lipolitik hormonların yaptığı lipolizi hızlandırır. İnsülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler, buna karşın yüksek doz glukokortikoid alımı sonucu insülin sekresyonunun ve iştahın artması ile lipojenik etki oluşur. Bu iki zıt etki sonucunda subkutan dokudaki yağ dağılımının değişmesi, karakteristik olarak aydede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması sonucu buffalo hörgücü ve trunkal obezite oluşumuna neden olur (3,5,6,8). İştahın ve su tutulumunun artması sonucu vücut ağırlığı artar. Buna karşın ekstremitelerde kaslarda atrofi gelişimi sonucu kol ve bacaklar zayıf görünür. Ciltte atrofi ve strialar oluşur. Travma sonucu kolay ekimoz gelişir. Adolesan dönemde daha sık görülen hirsutizm ve akneiform papüller oluşur (1,4-6,9). Tedavinin başlangıcından iki ile sekiz hafta sonra bu yan etki başlar ve dozun azaltılmasıyla birkaç ayda normale döner. Komplikasyonun çıktığı minimal doz 4-12 mg/gün olarak rapor edilmiştir. Literatürde insidansı %13-71 arasında değişmektedir (1,10-12).

b-) Adrenal Hipotalamohipofizer Aksın Supresyonu: Glukokortikoid ilaçlar, ön hipofizdeki kortikotrop hücreleri inhibe ederek ACTH salgılanmasını azaltırlar. Bunun sonucunda adrenal korteksin zona fasikülata ve retikularis tabakaları atrofiye uğrar. Supresyonun derecesi doza, süreye, ilacın verilmiş programına ve ilacın çeşidine göre değişir(6,10). Uzun süreli tedavi alanlarda aksın normale dönmesi aylar alabilir. İki haftadan kısa ve sabah tek doz verilen ilaç aksı suprese etmemektedir (7,10,13). Dekametazon en uzun süreli

süpresyon yapan glukokortikoid olup, tek dozu yaklaşık üç gün süpresyon yapar. Hidrokortizon, prednizolon, metil prednizolon için bu süre yaklaşık birbuçuk gün kadardır. Bunlar en kısa süreli süpresyon yapan steroidlerdir (6). Sabah tek doz alternatif gün prednizolon tedavisi aksı en az suprese eder (7,12). Uzun süre glukokortikoid tedavisi sonrası adrenal supresyon nedeniyle ilaç birden kesilmemelidir. Bir aydan uzun süren tedavilerde ilaç basamaklar halinde kesilmelidir. Her basamakta üç ile yedi gün kalınmalıdır. Prednizolon ile yapılan tedavide, fizyolojik doz düzeyine inene kadar haftada %25'lik ve sonra haftada 1mg'lık doz azaltma ile ilaç kesilebilir. Eğer glukokortikoidler hızlı kesilirse, akut adrenal korteks yetmezliği belirtileri(hipotansiyon, hipoglisemi, halsizlik, bulantı, kusma, kas ve eklem ağrıları) oluşabilir. Atrofi fazla değilse bu belirtiler kendiliğinden değil, enfeksiyon, travma, cerrahi girişim gibi stress durumlarında ortaya çıkabilir (5,6,10).

c-) Hiperglisemi ve Steroide Bağlı Gelişen Diyabet: Glukokortikoid tedavisi karbonhidrat metabolizmasını bozarak, hepatik glukoneogenezi artırır ve periferik dokularda glukoz utilizasyonunu azaltırlar. Böylece hiperglisemiye neden olurlar. Pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımı artar, ancak periferik dokularda insülinin etkisi antagonize edilir (1,2,5,13). Steroide bağlı gelişen diyabet genelde hafiftir, uzun süreli tedavi alan hastalarda gelişir ve ilacın kesilmesi ile kan şekeri normale döner (2,13). Glukoz intoleransı tedavinin erken dönemlerinde oluşur, oral glukoz tolerans testi yapılırsa insülin rezistansı olduğu gösterilebilir. Diyet ve oral hipoglisemik ilaçlarla regülasyon sağlanabilir ancak bazen insülin tedavisi de gerekebilir (10,13).

d-) Büyüme Geriliği: Kortikosteroidler, büyüme hormonunun salınımını azaltırlar ve büyüme hormonunun periferik etkisine aracılık eden somatomedinin etkisini antagonize ederler. Çocuk çağında yüksek dozlarda uzun süreli glukokortikoid tedavisi, epifizyal kıkırdağın metabolizmasını bozarak uzun kemiklerin büyümesini geriletir, bu yüzden sıklıkla büyümenin baskılanmasına neden olur. Ciddi klinik çalışmalar sonu-

cunda doz bağımlı bir yan etki olduğu gösterilmiştir ki; en az 5mg/m²/gün günlük prednizolon alımı ile çocuklarda somatik büyüme inhibe olmaktadır (6,9,10, 14). Büyüme hızı atakları iki yaşından önce ve pubertede olur, eğer bu dönemlerde glukokortikoid tedavisi alınmışsa büyümedeki gerilik kalıcı olabilir (10,14). Eğer gün aşırı 15mg ve altındaki dozlarda prednizolon tedavisi uygulanırsa büyümenin baskılanması en aza indirilebilir (4,9).

e-) Diğer Metabolik Değişiklikler: Hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, orta oranda kolesterolde artış, ürik asitin böbreklerden atılımında artış (2,10), hipopotasemi, hipernatremi, metabolik alkaloz (1,5,13).

2-)Oftalmik Komplikasyonlar

a-) Posterior Subkapsüler Katarakt: Çoğunlukla bilateral, lensin arka kutbunda kapsül altında santral yerleşimli granüler ve vakuoler opasiteler şeklinde oluşur (15,16). Doz ve süre bağımlı bir komplikasyon olup 10mg/gün dozda en az bir yıl kullananlarda görülür (10,13,16). Çocuklarda erişkinlere oranla steroide bağlı lens değişikliklerin daha fazla olduğu ve daha erken geliştiği ileri sürülmektedir (17,18). Literatürde ilk kez 1960'da Black tarafından rapor edilmiş olup (19) takip eden yıllarda steroide bağlı %6-60 arasında değişen insidanda posterior subkapsüler katarakt gelişimi rapor edilmiştir (19-22). Görsel etkilenme fazla değildir. Bulanık görme, en sık görülen şikayet olmasına rağmen, çok az hastada bu şikayet vardır (9). Uzun süre sistemik steroid kullanacak olan hastaların yılda bir kez yarı lambayla periyodik göz muayenesi önerilmektedir (13,23). Bu yan etki geri dönüşümsüzdür (1,9).

b-) İntraoküler Basınç Artışı: Gözde trabeküler ağ sistemindeki morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin temel mekanizmayı oluşturduğu bilinmekte, hüner aköz yapımındaki artış ve dışa akıma direnç gelişmesi göz içi basınç artışını sağlayan başlıca faktörler olarak kabul edilmektedir (13,24,25). Literatürde sistemik steroid kullanımı sonucu steroid glokomu gelişme insidansı çeşitli sistemik hastalıklarda %4,1-33,3 olarak rapor edilmiştir (22,24-26). Diyabet, yüksek myopi ve

genetik predispozisyon risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (2,10,13,27). Tedavinin başlangıcından birkaç gün sonra basınç artmaya başlar ve genellikle bilateraldir (10). Gözün görünümü normaldir ve gözde ağrı şikayeti yoktur. Tedaviye cevap verir. Miotikler, epinefrin ve karbonik anhidraz inhibitörleri göz tansiyonunu düşürür (28). Genelde steroid alımı kesildikten sonra göz içi basıncının normale dönmesi beklenir. Göz içi basınç artışı uzun sürmüşse görme alanı defektleri meydana gelir (10,13,28). Glokom riskini azaltmak için steroid dozunu minimize edilmesi en önemli önlemdir (13,27,29).

3-) Osteoporoz

Osteoporoz, kemikte mineral ve matriks kaybı ile karakterize klinik bir sendrom olup, kemik fragilitesinde artma sonucu spontan kemik fraktürleri ile sonuçlanabilir (30,31). Glukokortikoid tedavi süresine ve kümülatif steroid dozuna bağımlıdır (31-34). İlk üç ile oniki ayda kemik kaybı hızlı artmakta daha sonra azalmaktadır (10,33,34). Altı ay günlük 5mg veya gūnaşırı 15mg prednizolon kullananlarda osteoporoz riski artmıştır (4). Glukokortikoidler, osteoblast replikasyonu, differansiasyonu ve fonksiyonu üzerine direk inhibitör etkilidir (4,10,35). Ayrıca osteoblastlardaki β 1-integrin ekspresyonunu azaltarak osteoblastların kemik matriks proteinlerine bağlanmalarını ve kemik mineralizasyonunu baskılar (33). PGE2, kemikte kollagen ve nonkollagen protein sentezini uyarır. Steroidler PGE2 yapımını baskılayarak kemik matriks yapımını önler (34). Osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonunu artırır (4). Ayrıca TGF- β (Transformig growth faktör- β) denilen ve bir osteoklast inhibitörü olan faktörü de azalttığı için rezorpsiyon artar (33). İndirek olarak ise barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalıp, böbreklerden kalsiyum geri emilimi azaltarak sonuçta azalan serum kalsiyumunu dengelemek için sekonder hiperparatiroidizm gelişimine, bu da kemikten kalsiyum mobilizasyonuna neden olur (4,10,34). Diğer bir indirek etki ise, somatomedin üretimi ve etkisini inhibe ederek epifizyal büyüme plağını inhibe etmektir (2,10,34). Özellikle kemik turnover hızının fazla olduğu trabeküler kemikler, vertebra ve kostalar etkilenir (10,35). Tanıda son

yıllarda foton absorpsiyometre ile kemik mineral dansitesinin ölçülmesi kullanılmaktadır. Uzun süreli glukokortikoid kullanım durumunda lomber vertebra, femoral boyun veya distal radiustan altı ayda bir ölçüm yapılması önerilmektedir (31,32,35). Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda osteoporozu önlemek için, steroid dozunun ihtiyacın en minimumuna indirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, diyetle kalsiyum alımının artırılıp sodyumun kısıtlanması, 400 İÜ/gün Dvitamini ve 500-1000 mg/gün elemental kalsiyum replasmanının sağlanması önerilmektedir (4,9,13).

4-)Hipertansiyon

Glukokortikoidlere bağlı gelişen hipertansiyonun mekanizması komplekstir ve tam olarak bilinmemektedir (36): 1) Sistemik vasküler rezistansta artış; damar düz kaslarının ve miyokardın adrenerjik sinir uyarısına verdiği cevabı ve damarların adrenalin, anjiotensin-II(AT-II) gibi vazokonstürüksör hormonlara verdiği cevabı artırır. Bu nedenle kalp debisini ve damar tonusunu artırabilir. Ayrıca hepatik AT-II'nin üretimini artırır (3,6,13,36). Damar çeperinde prostasiklin sentezini azaltarak vazokonstiriksör etkiyi artırır. Bunun yanı sıra PG-E2 sentezinin azalması ve kallikrein sistemini antagonize etmesi de bu etkiyi güçlendirir (3,6). 2) Artmış damar içi volüm; glukokortikoidlerin Tip-I mineralokortikoid reseptörünü etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Su ve tuz retansiyonu volümü artırmaktadır. Glukokortikoide bağlı gelişen hipertansiyon, yüksek dozda tedavi alan hastalarda görülmektedir. Uzun süre düşük dozda tedavi hipertansiyon gelişimi için risk teşkil etmez. Düşük doz alternatif gün tedavisi bu komplikasyonun görülme insidansını azaltır (13,36). Steroidin kesilmesiyle kan basıncı normale döner. En az 7,5mg/gün 14gün tedavi alanlarda %4-25 hipertansiyon gelişebilmektedir (10).

5-) Miyopati

Steroid kullanımına bağlı olarak gelişen iki tip miyopati vardır. İlki nadir gözlenen ve etyolojisi tam bilinmeyen, yüksek doz parenteral steroid kullanımı ile gelişen akut ciddi miyopatidir. İkincisi, daha sık gözlenen kronik glukokortikoid kulla-

nımına bağlı olarak sinsi güçsüzlük şeklinde gelişir (4). Günde 10mg prednizolon tedavisiyle en erken ilk haftada %10 miyopati oluşabileceği rapor edildiği gibi (10), total doz, süre, yaş ve cinsiyet ile ciddi miyopati arasında iyi bir korelasyon kurulamamıştır (2,10,13,37). Hollister'e göre miyopati gençlerde ve elli yaşın üzerindeki kadınlarda daha belirgindir (9). Sırasıyla proksimal pelvik kasları, proksimal omuz kasları ve distal ekstremitte kasları tutulur. İyileşme süreci tam tersi yönde gelişir (4,5,13,37). Tek başına üst ekstremitte kasları ve distalleri tutulmaz. İzole kas güçsüzlüğü steroid miyopatisi ile uyumlu değildir. Tutulum simetriktir (10,37). Sinsi gelişen bir güçsüzlük ve miyalji gözlenir, ilk rahatsızlık merdiven çıkmakta zorluktur (5,13,37). Steroid miyopatisi ilacın kesilmesiyle birkaç haftada düzelir. Miyalji hızla düzelerken güçsüzlük daha geç iyileşir (10,13,37). Kortikosteroidlerin alfa-fluoro konfigürasyonu analogunda (triamsinolon gibi) steroid miyopatisi gelişme riski daha fazladır (1,2,10,13). Tanıda, kas enzimlerinden kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ve aldolazın serum düzeylerinin biyokimyasal ölçümleri normaldir. Elektromiyografi nonspesifiktir. Kas biyopsisinde tip-IIIB hızlı kasılan glikolitik liflerde atrofi gözlenir (4,9,10,37). Kas güçsüzlüğünün en objektif testi Cybex'in isokinetik kas testidir. Bu test ile kalça fleksörlerinin kuvveti ölçülür (4,9). Yirmidört saatlik idrarda kreatin ekskresyonu hafif kas güçsüzlüğünü saptayabilen sensitif bir laboratuvar metodudur (37). Tedavide steroidin çeşidini değiştirmek, ilaca devam etmemek veya doz azaltmak en önemli esastır. Egzersizle yeniden kas gücü kazanılabılır. Potasyum, vitaminE ve fenitoin kullanımı bazı yayınlarda tedavide önerilmektedir(9).

6-) Dermatolojik Komplikasyonlar

Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan adolesanda akneiform papül oluşur veya eksaserbe olur (9,13). Folliküler oklüzyon sonucu papül şeklinde meydana gelir. Yüz, göğsün ön kısmı ve sırt bölgesinde yaygındır (10,13). Literatürde %26-41 oranında görüldüğü bildirilmektedir (12,38). Hirsutizm, yine genç popülasyonda hem sistemik hem de topikal uzun süreli kortikosteroid tedavisi ile gözlenir. Mekanizması açık değildir (9,13). Litera-

Literatürde %11-19 oranında bildirilmektedir (12,38). Kollagen sentezinin supresyonu ve fibroblast aktivitesinin baskılanması yara iyileşmesinin uzamasına neden olur (10). Uzun süreli glukokortikoid alan hastalarda subkutan doku atrofiye uğrar, bağ dokusundaki damarlar azalır. Yüz, boyun, ekstremitelerinin ekstensör yüzleri ve el sırtında cilt inceler (9,39). Stria da bir çeşit dermal atrofi örneğidir. Büyük mor renkli atrofik strialar gövde, yüz ve ekstremitelerde eşit sıklıkta ve yaygın olarak görülür (4,9,10). Cilt altı damar dışına çıkan kanın fagositozunun azalması ve bağ dokusunun azalması sonucu özellikle ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde görülen kolay çürüme, ekimoz ve purpura gözlenebilir. Glukokortikoid kullanımı hücrel immüniteyi baskıladığından dolayı, artan sıklıkta monilyazis, tinea versikolor, herpes simpleks ve zona zoster enfeksiyonlarına rastlanır (10,13,38, 39). Sistemik steroid kullananlarda ilacın kesilmesinden sonra jeneralize püstüler lezyonlar oluşabilir. Hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, telanjektazi, makülopapüler döküntü steroid tedavisine bağlı gelişebilecek diğer dermatolojik komplikasyonlardır (10).

7-) Psikiyatrik Komplikasyonlar

Mani, hipomani, depresyon, intihar girişimi, artmış enerji, uykusuzluk, ajitasyon, hızlı konuşma, psikoz, halüsinasyon, disorganize düşünce yapısı, deliryum olarak sayılabilir (40,41). Glukokortikoidin çocuklarda psikomotor cevabın artışına neden olduğu bilinmektedir. Diğer yandan kortikosteroidlerin çocuklarda kognitif fonksiyonlarda yıkıcı etkiye neden olduğu bilinmektedir. Hipokampüste bol miktarda glukokortikoid reseptörleri bulunmakta, kognitif eksikliklerden özellikle bu bölgenin etkilenimi sorumlu tutulmaktadır. Serebral kortekste de geniş bir yayılım gösteren glukokortikoid reseptörler, yüksek dozda ve düzensiz glukokortikoid alımından etkilenerek kognitif fonksiyonları bozmaktadır. Yüksek doz prednizolon kullanımı ile görsel ve işitsel hafızada baskılanma olduğu, seçici dikkatte azalma olduğu bildirilmiştir (42,43). Çocuklardaki ve onların ailelerindeki psikiyatrik bozukluklar, steroide bağlı psikiyatrik yan etkilerin ortaya çıkmasında predis-

pozan faktördür (42). Psikiyatrik semptomatoloji ile steroidin dozu arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve doz bağımlı bir komplikasyon olduğu bildirilmiştir. Günde 40mg'ın üzerindeki dozlarda bu yan etki oluşmaktadır. Semptomlar sıklıkla tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar. Steroid tedavisinin kesilmesinden bir kaç hafta içinde semptomlar düzelir (10,40,44,45). İlginç olarak kız çocuklarında steroidin yan etkisine olan duyarlılığın daha fazla olduğu tespit edilmiştir (42). Tedavisinde temel prensip steroid dozunun azaltılmasıdır. Antipsikotikler (nöroleptikler, atipik ajanlar), fenotiazin kullanımı ile düzelme veya semptomlarda hafifleme sağlanabilir. Trisiklik antidepresanlar hastayı kötüleştirdiklerinden tedavide kullanılmazlar (40,44).

8-) Diğer Komplikasyonlar

Peptik ülser: Glukokortikoidler, mide asit salgısını artırmaları, mukozal hücre bariyerini bozarak hidrojen iyonunun geri difüzyonunu artırmaları, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltmaları, yara etrafında nedbe oluşumunu azaltması nedeniyle peptik ülser oluşumuna veya oluşmuş ülserin kolayca kanayıp delinmesine neden olabirler (2,6). *Gastrointestinal intolerans:* Dispepsi, bulantı, kusma yaklaşık %15 hastada gözlenebilir. Mukozal bariyer değişikliklerine sekonder gelişir (2,10,13). *Pankreatit:* Nadir olarak gözlenir, ancak ölümcül olabilecek bir komplikasyondur (10,13). *İntestinal Perforasyon:* İnce barsak, çekum ve kolonik divertikülde olabilir (10). *Dislipidemi:* Artmış insülin düzeyine, bozulmuş lipid katabolizmasına ve karaciğerde lipid üretimine bağlı gelişir. Total plazma kolesterolü, trigliserid, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyini artırdığı sıkça rapor edilmektedir (2,36). *Avasküler kemik nekrozu:* Lipid metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda oluşan hiperlipidemi ve yağlı karaciğerden kaynaklanan sistemik yağ embolileri, subkondral end arteriolde infarkta neden olarak kemik hücrelerinin ölmesine ve fokal avasküler kemik nekrozunun oluşumuna yol açarlar (9,13,46). *Pseudotümör serebri:* Genellikle çocuklarda ve genç kadınlarda görülen, kafa içi basınç artışı ve papil ödeminin geliştiği, sıklıkla baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozuklukları

ile kendini belli eden bir komplikasyondur. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla glukokortikoid dozunun hızlı azaltılmasıyla veya preparat değiştirilmesi ile adrenal glandın yetmezliğine ikincil geliştiği ileri sürülmektedir. Nadir bir yan etki olup, kendiliğinden geri düzelebilir (2,5,10,13). *Enfeksiyon Riskinde Artış*: Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda, hücrel immünetedeki bozukluk, granülosit ve monositlerin inflamasyon alanına göçündeki ve mononükleer hücrelerin bakterisidal, fungusidal fonksiyonlarındaki azalma ve nötrofillerin lizozomal membran stabilizasyonu sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık veya latent enfeksiyonların aktive ve dissemine olması ile sonuçlanabilir (47).

KAYNAKLAR

- Goldfien A. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. Basic & Clinical Pharmacology. In: Katzung BG, eds., 7th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1998: 635-52.
- Azarnoff DL, Dujovne CA. Clinical Complications of Corticosteroid Therapy: A Selected Review. Steroid Therapy. In: Azarnoff DL, eds., 1.th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1975:27-41.
- Orth DN, Kovacs WJ, DeBold R. The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, eds., 8.th Edition, Philadelphia: WB Saunders 1992:489-619.
- Spahn JD, Kamada AK, Special Considerations in The Use of Glucocorticoids in Children. Pediatrics in Review 1995;16: 266-72.
- Cassidy JT, Petty RE, eds., Basic Concepts of Drugs Therapy. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3.rd Edition, Philadelphia: WB Saunders, 1995: 63-107.
- Kayaalp SO. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, 8. Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2000:1286-317.
- Shapiro GG. Corticosteroids in Treatment of Allergic Disease: Principles and Practice. Pediatr Clin N Am 1983; 30: 955-71.
- Guyton AC. Endokrinoloji ve Üreme. Tıbbi Fizyoloji Kitabı. 7.Baskı. II.Cilt. 8.Bölüm. Çeviri Editörü Gökhan N., Çavuşoğlu H., İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi/Saunders, 1986:1311-31.
- Hollister JR, Bowyer SL. Advers Side Effects of Corticosteroids. Sem Respir Med 1987; 8: 400-5.
- Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: A Review With Emphasis On Complications of Prolonged Systemic Therapy. Ann. of Allergy 1989; 62:375-86.
- Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of Systemic Corticosteroid Therapy for Problematic Hemangioma. Plastic and Reconst Surg 1999;104: 1616-23.
- Uchino M, Araki S, Yoshida O, Uekawa K. High Single-dose Alternate-day Corticosteroid Regimens in Treatment of Polimyositis. J Neurol 1985; 232:175-8.
- Seale PJ, Compton MR. Side-Effects of Corticosteroid Agents. Med J Austr 1986;144: 139-42.
- Loeb JN. Corticosteroids and Growth. Physiol Med 1976; 295: 547-52.
- Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, McGeady SJ. Posterior Subcapsular Cataracts in Steroid-requiring Asthmatic Children. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 383-6.
- Shiono H, Oonishi M, Yamaguchi M. Posterior Subcapsular Cataracts Associated With Long-term Oral Corticosteroid Therapy. Clin Pediatr 1977; 16: 726-8.
- Fine RN, ve Ark. Posterior Subcapsular Cataracts Post-transplantation in Children. Ann Surg 1973; 182: 585-588.
- Lubkin VL. Steroid Cataracts. J Asthma Res. 1977; 14/2: 55-9.
- Black RL ve Ark. Posterior Subcapsular Cataract Induced by Corticosteroids in Patients With Rheumatoid Arthritis. Jama 1960; 174: 150.
- Braver DA ve Ark. Posterior Subcapsular Cataracts in Steroid Treated Children. Arch Ophthal 1967; 77: 161-3.
- Spencer RW, Andelman SY. Steroids Cataracts. Arch Ophthal 1965; 74:38-41.
- Willamson J ve Ark. Posterior Subcapsular Cataracts and Glaucoma Associated With Long-term Oral Corticosteroid Therapy. Br Med J 1969;53: 361-4.
- Bhagat RG, Chai H. Development of Posterior Subcapsular Cataracts in Asthmatic Children. Pediatrics 1984; 73:626-30.
- Godel V. ve Ark. Systemic Steroids and Ocular Fluid Dynamics I. Acta Ophthal. 1972;50: 655-8.
- Godel V. ve Ark. Systemic Steroids and Ocular Fluid Dynamics II. Acta Ophthal. 1972; 50: 664- 9.
- Bernstein HN, Schwartz B. Effects of Long-term Systemic Steroid on Ocular Pressure And Tonographic Values. Arch. Ophthal. 1962; 68: 742-4.
- Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ. Corticosteroids and Glaucoma Risk. Drugs Aging 1999; 15: 439-50.
- François J. Glaucome Apparement Simple, Secondaire a La Cortison Therapie Locale. Ophthalmologica 1961;142: 517-9.
- McCarty GR, Schwartz B. Reduced Plasma Cortisol Binding to Albumin in Ocular Hypertension and Primary Open-angle Glaucoma. Current Eye Research 1999;18: 467-76.
- Cassidy JT, Langman CB, Allen SH, Hillman LS. Bone Mineral Metabolism in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. Pediatr Clin N Am, Pediatric Rheumatology 1995; 42: 1017-33.
- Lespessailles E, Poupon S, Adriambelosa N. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Is the Bone Density Decrease the Only Explanation? Joint Bone Spine 2000; 67: 119-26.

32. Evans SF, Davie MWJ. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Idiopathic, Secondary and Corticosteroid Associated Osteoporosis in Men. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 269-75.
33. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid Induced Osteoporosis: Pathogenesis, Prevention and Treatment. *Clin and Exper Rheum* 1996; 14:199-206.
34. Brennan FM. Inhibitory Effect of TNFalfa Antibodies on Synovial Cell IL-1 Production in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-7.
35. Baylink DJ. Glucocorticoid Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 306-8.
36. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse Effects of Corticosteroids on the Cardiovascular System. *Can J Cardiol* 2000;16: 505-11.
37. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid Myopathy in Connective Tissue Disease. *Am J Med* 1976;61: 485-92.
38. L'Eplattenier JL, Binswanger U. Dermatological Complications in Immunosuppressed Patients After Kidney Transplantation. *Schweiz Med. Wochenschr* (Article in German) 1980; 110: 1307-13.
39. Matusiewicz R, Stempniak M, Lebidowski K. The Most Frequent Complications During Long-term Corticotherapy. *Wiad. Lek.* (Article in Polish) 1989;42: 273-7.
40. Brown ES, Khan DA, Nejtck VA. The Psychiatric Side Effects of Corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1999; 83: 495-504.
41. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced Advers Psychiatric Effects: Incidence, Diagnosis and Management. *Drug Saf.* 2000; 22: 111-22.
42. Milgrom H, Bender BG. Psychologic Side Effects of Therapy With Corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis* 1993;47: 471-3.
43. Forget H, Lacroix A, Somma M. Cognitive Decline in Patients With Cushing's Syndrome. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2000; 6: 20-9.
44. Hall RCW, Popkin MK, Stickney SK. Presentation of the Steroid Psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167: 229-36.
45. Satel SL. Mental Status Changes in Children Receiving Glucocorticoids: Review of the Literature. *Clin Pediatr* 1990; 29: 382-8.
46. Fisher DE. The Role of Fat Embolism in Etiology of Corticosteroid-induced Avascular Necrosis: Clinical and Experimental Results. *Clinical Orthop. And Related Research.* Number 1978;130: 68-80.
47. Aucott JN. Glucocorticoids and Infection. *Endocrinology and Metabolism Clin N Am* 1994: 23: 655-70.

Geliş Tarihi: 30.05.2001

Yazışma Adresi: Dr.Deniz TANRIVERDİ
Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ANKARA