

## Glukokortikosteroid'lerin Romatolojik Yan Etkileri

*Eker DOĞANA VŞARGİL \**

Kortikosteroidler iki yanı keskin bir kılıç olarak çok eskilerden beri bilinmesine rağmen bugün bile kinli zaman hastalık karşısında çaresizliğin sonucu son silah olarak, kimi zaman ise gerçek endikasyonu belirlenerek yaygın şekilde çeşitli hastalıklarda kullanılırlar. Romatolojik hastalıklar da adrenal steroidlerin kullanıldığı geniş bir hastalık spektrumu oluştururlar.

Son üç yıl içinde izleme olanağını bulduğumuz 350 Romatoid Arthritis'li olgunun bize gelmeden önce yaklaşık % 60'ının değişik süre ve dozda, oral veya parenteral kortikosteroid kullandığını söylersek ilacın kullanış yaygınlığı hakkında yeterli bilgiyi vermiş oluruz sanırım.

Çoğu olguda geçici de olsa dramatik bir iyilik sağlayan bu ilaçların çok çeşitli yan etkileri arasında romatolojik olarak da bir takım yan etkiler oluşturacağı kemik, kas ve eklemleri zararlı yönde etkileyeceği kuşkusuzdur. Kortikosteroidlerin romatolojik yan etkileri Tablo-1'de özetlenmiştir. Bu yan etkileri sırayla görelim:

I Ekleme içi enjeksiyonlara bağlı lokal ve sistemik komplikasyonlar bildirilmiştir. Lokal komplikasyonlar şunlardır:

a) Eklem semptomlarının alevlenmesi olguların % 2 — 20'sinde bildirilmiştir. Bu komplikasyon enjeksiyonu takiben hemen ortaya çıkar, 4 gün kadar devam edebilir (3).

b) Olguların % 0.01-0.06'sında, sıklıkla koagülase pozitif stafilokoklarla enfeksiyon bildirilmiştir (3).

c) Olguların yaklaşık % 0.7'sinde eklem instabilitesi ortaya çıkar. Romatoid ve osteoartritlik eklemlerde eşit sıklıkta olduğunu belirten yayınlar yanı sıra romatoid eklemlerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar da vardır (3,5). Bu Chareot-benzeri eklem dayanıksızlığının oluşumunda varsıyılan mekanizma-

lar şunlardır : 1— Eklem bağlarının relaksasyonu, 2— Eklem ağrısının iyileşmesi eklem aşın yük taşıma ve mobilitesine izin vererek normal koruyucu olayları bozar. Bu nedenle altta yatan eklem hastalığının ilerlemesini hızlandırır (3, 11). Bu hipotez çekici görülmesine rağmen steroidlerle tedavi edilen hastaların ağrıya normal duyarlılık gösterdikleri bildirildiğinden altta nöropatik bir temel olup olmadığı kuşkusuz uyanmıştır (11). 3— Kemik kenarları ve kırıkta resorpsiyonu ise eklem dayanıksızlığı nedenlerinin başında gelmektedir. Hayvan deneyleri eklemde, kortikosteroidlerin mikrokristalin preparatlarının verilmesini takiben lokal bir inflamatuvar reaksiyon göstermiştir. Bu inflamatuvar reaksiyon hem nadir görülen semptomları ani alevlenmesini hem de eklemde polimorfonükleer lökositler tarafından salınan proteolitik enzimlere atfedilen destrüktif değişiklikleri açıklayabilir (3). Diğer taraftan kortikosteroidlerin direkt olarak eklem kırıktağının protein polisakkarid (matriks) oluşumunu inhibe ettiğine ilişkin kanıtlar da vardır (3,5,11).

Eklem hastalığının tedavisinde eklem içi kortikosteroid uygulanması hala çelişkinin korur, özellikle hayvan deneylerinde gözlenen eklem kartilaj yıkımı ve insanlarda da, sık enjeksiyonlara bağlı isole olgu raporlarına dayansa bile, bildirilen dejeneratif değişiklikler eklem içi Steroid kullanımını azaltmıştır. Holander, geniş bir olgu grubunda % 1'den az olguda zararlı etki gözlemiştir (5,11).

II— Romatoid hastalık nedeni ile sistemik kortikosteroid kullanan hastada hekim bazı komplikasyonlarla karşılaşabilir. Bunların en önemlilerinden biri steroidlerin tedaviden çekilmesi sırasında ortaya çıkar.

a) Bir olguda steroidlerin tedaviden çekilmesi sırasında görülen reaksiyon kompleks bir olay olup şunları kapsar (6):

\* Ege üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

1. Tedavi edilmekte olan hastalığın genel karakteristiği olan semptomatolojide nicel değişiklikler.
2. Eksojen steroidlere doku bağımlılığını yansıtan klinik semptomatoloji.
3. Adreno-kortikal yetersizliğin klinik ve laboratuvar belirtileri.

Steroid tedavinin çekilmesi sırasında ortaya çıkan ve tedavi edilmekte olan hastalığın genel karakterleri olan semptom, belirti ve laboratuvar anormalliklerinin yeniden ortaya çıkışı "Rebound" veya "Alevlenme" olarak adlandırılmıştır. K e l l e y, A d a m s ve G o o d, anormal laboratuvar testlerinin klinik belirtilerden bağımsız olarak ortaya çıkabilmesi nedeni ile "Klinik Rebound" ile "Laboratuvar Rebound" arasında bir aynm yapmışlardır. Klinik rebound genellikle steroid dozunun erken ve hızlı azaltılması sırasında görülür (6). Akut Romatizmal Ateş'te bazen laboratuvar rebound klinik rebound'u haber verebilir ve eğer bu ortaya çıkarsa steroid dozu laboratuvar bulguları normale dönüncüye kadar daha fazla azaltılmamalıdır.

Romatoid Atritis (RA)'li olguların yüksek doz steroidlerle uzun süreli tedavisinde, nadir olmayarak doz azaltılmasında ya da kesilmesinde ilk bakışta residivi andıran yakınmalar ortaya çıkabilir. Hasta ayrıntılı incelendiğinde semptom ve belirtilerin asıl hastalığın temel karakterlerine uymadığı görülür.

RA'li hastalarda ortaya çıkan ve adrenal steroidlerin aşırı dozuna bağlanan bu değişik yakınma ve bulgular ilk kez 1952 ve 1953 de S l o c u m b tarafından tanımlandı (2, 6, 8, 9,12, 14, 15). Slocumb bu semptomları "Rölatif Hipokortisonizm'li Hiperkortisonizm" belirtileri olarak değerlendirdi (6). G o o d ve R ö t s t e i n, semptomların RA'yi taklit etmesi nedeniyle 1957'de "Steroid Pseudo-Rheumatism" terimini önerdiler (2, 4, 6, 12, 14). Slocumb'a göre sendrom 30 günden fazla süreyle günde 37.5 mg. üstünde kortison alan postmenapozal kadınlarda gelişebilir. Erkeklerde ve premenapozal kadınlarda ise 50 günden fazla süreyle günde 75 mg. lik kortizon dozu bu sendroma neden olabilmektedir. Ekvivalent hidrokortizon dozları ve daha yeni analoglar da aynı semptomları başlatabilmektedir (12,13).

Bu sendrom kendisini üç ana semptom grubu ile ortaya koyar (6) (Tablo-2): Romatizmal semptomlar, psikişik semptomlar ve nöritis semptomları.

Bazı olgularda semptomlar yaygın olarak ortaya çıkar ve vücudun hiçbir yeri hastanın aşın reaksiyonu olmaksızın palpe edilemez. Bazı olgularda ise bazı alanlar ve sıklıkla da interkostal ve ekstremitte kasları

Tablo 1

**Kortikosteroidlerin Romatolojik Yan Etkileri**

- I. Eklem içi enjeksiyonlara bağlı :
  - a. Eklem semptomlarının alevlenmesi
  - b. Septik artritis
  - c. Eklem dayanıksızlığı - dengesizliği
- II. Sistemik uygulamaya bağlı :
  - a. Steroid tedavinin kesilmesi sırasında:
    1. Rebound fenomeni
    2. Steroid Pseudo - romatizması
  - b. Steroid miyopatisi
  - c. Osteoporosis ve spontan kemik kırıkları
  - d. Aseptik kemik nekrozları
  - e. Septik artritisler
  - f. Tendon rüptürleri

Tablo 2

**Steroid Pseudo - romatizması Semptomları**

- I. Psikişik Semptomlar :
 

Huzursuzluk, bellek açığı ve emosyonel labilite
- II. Romatizmal Semptomlar:
 

Kas, kemik ve eklemlerde ağrı, kas krampları, vücutta bazı alanların palpasyonda şiddetli ağrısı
- III. Nöritis Semptomları:
 

Deri ve kaslarda yanma hissi, parestezi, hissizlik, iğne batırmaya hissizlik.

oldukça ağnıdır. Hasta yakınmaları objektif bulgularla orantısızdır. Ağn ve duyarlılık eklemlerden çok kas ve kemiklerde. Eklemlerde şişlik ve ağrı önemsizdir. Semptomların en azılı döneminde kaslarda kramp, yanma ve ağrı bulunur. Olgularda yukarıda belirtilen nöritis yakmmalan da vardır. Olgulann hepsinde mental irritabilite ve sorumsuzluk gözlenir, geçici bellek defisiti vardır. Bir veya iki saatlik dinlenme genellikle semptomları hafifletip hastaya kısa bir süre için günlük aktivitesini kazandırabilecektir.

Steroid pseudo-romatizması'nın (SPR) belirtileri RA'inkine kıyaslanırsa bazı farklar daha da belirginleşir. RA'te prödominant semptomlar artiküler ve paraartiküler dokuların sinovitis ve inflamasyonudur. SPR'nda kas ve kemikler prödominant ağrı yeridirler ve objektive belirtilere orantısız şekilde duyarlıdırlar. SPR'nda emosyonel labilite, huzursuzluk ve

yorgunluk periodları 1—2 saatlik istirahati takiben yerini iyilik perioduna bırakır. Gerçek bir romatoid hastada semptomlarda böylesine hızlı bir flüktüasyon ortaya çıkmaz. Hem romatoid nükste hem de SPR'nda artırılan steroid dozu semptomları yatıştıracağıdır. Bununla beraber bir ay veya daha sonraki süre içinde SPR'lı olgunun yakınmaları daha abartılmış biçimde yineler; ta ki steroid dozu daha da artırılana kadar. Böylece, sendrom iyi tanınmaz ise kısır bir döngü içine girilmiş olunur (6,12).

RA'li olguların yüksek doz kortizon ile tedavisi sırasında SLE ve PAN'yı düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları da gelişebilmektedir. Slocumb (13) 128 RA'li hastanın 14'ünde SLEü düşündüren semptom ve belirtiler ve LE hücreleri ortaya çıkışını bildirmiştir. Kempere, kortizon kullanan RA'li olguların nekropsilerinde PAN karakteristiği yaygın nekrotizan arteritis bulguları saptamıştır. Steroid almamış diğer RA'li olgularda bu bulgu olmadığı için nekrotizan arteritis oluşumunda steroidlerin rolüne dikkat çekilmiştir (6, 7, 12, 17). Bu patolojinin gelişmesinde rolü olan steroidlerin, makromoleküler endotoksinler tarafından kan damarlarının hasar görmesine duyarlılığı artırdığı ileri sürülmüştür (12).

Tedavide steroidleri kullanan hekim SPR'nın bilincinde olması gerekir. Eğer SPR ile karşılaşırsa tutacağı yol steroid dozunu giderek azaltmak olmalıdır. Klinik semptomatolojide iyilik sağlayabilecek doz artışının kısa sürede semptomların daha da ağırlaşmasına neden olacağını unutmamalıdır.

SPR'lı hastanın steroid hormonlarına bağımlılığı Rötstein ve Good tarafından hastanın narkotiklere olan alışkanlığına benzetilmiştir (6, 12). Steroidin küçük azıtmaları ile bile hasta ağrı rekürrensleri gösterir ve ancak steroid dozu artırılırsa rahatlar. Bu semptomlar adrenal korteksin majör sekretuar aktivitesini tam olarak suprese etmek için gerekli steroid hormon dozlarının çok üstündeki dozlarda ortaya çıktığından muhtemelen endojen steroid üretimindeki değişiklikleri yansıtmaktadır. Fakat periferik dokuların homeostasis'i devam ettirmek için yeterli steroid miktarlarına bir bağımlılığı temsil ediyor görünür. Steroid düzeyleri rölatif olarak optimal olduğunda hasta bir süre asemptomatiktir. Kortikosteroidlerle yüklenmeyi takiben normal gönüllerde ortaya çıkan kinklık, miyalji, artralji ve kas sertliği gibi semptomların 17- $\beta$ -hidroksikortikosteroidlerin plazma düzeyleri hızla düşüyorken ortaya çıkışı bu hipotezi destekler. Bununla beraber doku sistemlerinin steroid bağımlılığında rolü olan mekanizmalar halen anlaşılması değildir (6).

SPR'nın tedavisinde her olgu bireysel bir problem olabilir. Bu nedenle olguyu iyi tanımak gerekir. Başlangıçta küçük doz artışları yapılabilir fakat kısa

sürede yeni bir doz azaltma programı çizilmelidir. Doz 7-10 günlük aralarla azaltılmalıdır. Azaltmalar kortizon için 6.25 — 12 mg, hidrokortizon için 2.5 — 5 mg ve diğer analoglar için 2.5 mg.ı aşmalıdır. Azaltma programında destekleyici yardımların önemli bir yeri vardır; dinlenme periodları artırılmalı, salisilatlarla yardımcı olunmalı, hasta hekim ilişkisinde tam bir açıklık ve yakınlık sağlanmalıdır (12, 13,15).

b) Steroid Miyopatisi (Kortikosteroidlerin neden olduğu miyopati) : Cushing Sendrom'lu olgularda kas kütlesinde azalma sık rastlanan bir komplikasyon olup olguların yaklaşık % 83'ünde bulunan bir belirtidir (3). Kortikosteroid kullanan olgularda özellikle ekstremite proksimal kaslarını tutan güçsüzlüğü ilk dikkatin çekildiği 1950'li yıllardan bu yana çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı.

Ellis 1953 ve 1956'da tavşanlarda kortizonun neden olduğu kas lifleri bozukluğunu inceledi. Liflerde kalsiyum tuzları ile dolu nekrotik odaklar, rejenerasyon belirtileri ve yabancı cisim dev hücre şekilleri saptadı. Ellis, benzer miyopatik değişiklikleri potasyum iyonu eksikliğinde de gördü ama bu olgularda miyokardiyal nekroz da bulunuyordu.

Daha sonraları çeşitli araştırmacıların bu tip miyopatiye yaptıkları histolojik ve ultrasüruktürel çalışmalar yukarıdaki bulgulara ek olarak lipid birikimi, glikojen azalması, mitokondrial dejenerasyon belirtilerini ortaya koydu. Steroidin kesilmesi ile kas patolojisinde rejenerasyon oldukça hızlı bir şekilde gelişiyordu (3,10,16).

Bu miyopati için olası mekanizmanın steroid tedavisi ile gelişen iyon dengesizliği (K eksikliği gibi), santral sinir sistemi ve ön boynuz hücrelerinin etkilenmesi gibi hiçbirisi de kesin olarak kanıtlanmamış etkiler olduğu ileri sürüldü (3,10,16).

İnsanlardaki patolojik değişiklikler, muhtemelen hastalığın farklı devrelerinde alınan uygun biyopsilerin eksikliği nedeni ile ayrıntılı bir biçimde tanımlanamamış olmakla birlikte genel patolojinin değişik derecede kas lifi nekrozu, rejenerasyon belirtileri ile birlikte olduğunu göstermiştir. Ve olayın selektif olarak tip II liflerini tuttuğu kanıtlanmıştır (10, 16).

Diğer kortikosteroid tipleri de miyopati yapmakla birlikte, şimik yapısında 9- $\alpha$  pozisyonunda bir flor içeren analogların (Triamcinolone, Dexamethasone) daha belirgin bir şiddetli miyopati oluşturduğu kanıtlanmıştır (3,4,8, 9,10,16).

Kortikosteroid tedavinin başlaması ile kas güçsüzlüğünün ortaya çıkması arasında geçen, interval son derece değişkendir ve genellikle doza bağlıdır.

Yüksek doz alan hastalar bir iki ay içinde güçsüzlük gösterebilir. Diğer taraftan günde 15 - 20 mg prednisolone alan hastalarda bu süre 6 - 20 ayı bulabilir (3,10).

Klinik olarak bu sendrom proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir (3,4, 8, 9, 10, 16). Steroid tedavi yapılan olguların çoğu RA, SLE ve PM (polimiyozitis) gibi kendileri kas güçsüzlüğü yapabilen hastalığa sahip olduklarından steroid miyopatisini altta yatan primer hastalık bulgusundan ayırtetmek çok zor olabilir. Bununla beraber;

1. Steroid miyopatisi'nde EMG olarak minimal değişikliklerin oluşu,
2. Steroid miyopatisi'nde kas nekrozu belirtisi olan serum CPK düzeyinin pek artmayışı,
3. Steroid tedavinin kesilmesi ve hatta azaltılması ile semptomların büyük ölçüde gerilemesi,
4. Daha önce yapılmış (ise) EMG'nin steroid tedavisinden sonraki EMG ile kıyaslanması önemli ipuçları verir (3,10).

Steroid miyopatisi reversibl olup tam iyileşme 1 yılı bulabilir (3).

c) Osteoporosis ve Spontan Kemik Kırıkları : Endogen Cushing Sendrom'lu olguların çoğunda, bazı serilerde % 40 - 80'inde, osteoporosis geliştiği iyi bilinen bir gerçektir (1, 3,4). Kimyasal kompozisyonunda bilinen bir değişiklik olmaksızın kemik kitlesinde bir azalma olarak tanımlanan osteoporozun eksojen glikokortikoid verilmesini takiben de ortaya çıkabileceğine genellikle inanılmaktadır (1, 3, 4, 8, 9). Genel inanişya rağmen insanlarda böyle bir etkinin kesin demonstrasyonu oldukça güçtür. Osteoporosis tanısı için kantitatif ve spesifik tanısal kriterlerin eksik olması ve tedavi edilen ve edilmeyen popülasyondaki osteoporosis insidensi ile ilgili verilerin yetersizliği kesin tanı güçlüğü nedenleri olarak ileri sürülebilir (3, 4). Bu nedenler, kortikosteroid tedavi ile osteoporosis arasındaki ilişkiyi ortaya koymada da karşımıza çıkacak engeller olmaktadır. Osteoporosisin görüldüğü steroid dozu ve süresi, kemik turnover'i ve kemik balansı altında yatan birincil nedenlere bağlı olarak değişebilecektir. Örneğin yaş ve cinsiyet ile değişebilmekte, hastalık tarafından modifiye edilebilmektedir. Osteoporosis nedeni olarak glikokortikosteroidlerin sorumlu tutulduğu kronik rahatsızlıkların bir çoğu RA gibi spontan osteoporosisin seyrek olmayarak ortaya çıktığı hastalıklardır. Günde 10 - 15 mg prednisolone alan olgularda osteoporosis gelişebileceği belirtilmiş, aynı dozun

asthma ve nefrozlu olgularda bir etkisi gözlenmemiştir (1).

Steroid osteoporosisinin sıklığı konusunda da fikir birliği yoktur. Kortizonla tedavi edilenlerde edilmeyenlerden daha sık değildir, ama kortizon alanlarda daha ağırseyreder. Kortizon alan romatoid hastalıklı 40 - 60 yaşlarındaki hastalarda osteoporosis sıklığı yüksektir. Kortizonla tedavi edilenlerde % 33, edilmeyenlerde % 28 osteoporosis saptanmıştır. Postmenaposal kadınlar ve çocuklarda daha kolay gelişebilmektedir (1,4, 8). Osteoporosis, steroidin doz ve süresine de bağlı olup 10 yıl süreyle günde 10 mg prednisolone alanlarda osteoporosis gelişebilmektedir (8). Bazı yayınların osteoporosis-steroid ilişkisi konusundaki yargısı ise "Bir Yıl Tedavi 5 Yıl Yaşlanmış Kadar Osteoporosis Neden Olur" şeklindedir (4).

Kortikosteroidler kemik ve mineral metabolizmasını çeşitli şekillerde etkiler ve bunların kombine etkileri negatif kalsiyum balansına ve hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kortikosteroid etki ile şu olaylar gelişir:

1. Kemik oluşumu azalır : Bu kortikosteroidlerin osteoblastlar üzerine olan direkt etkisi sonucu gelişir ve osteoblastların fonksiyonel aktivitesi inhibe olarak matriks yapımı azalır (1,3,4).
2. Kemik resopsiyonu artar: Kortikosteroidler kalsiyumun idrarla atılımını artırdığı gibi gastrointestinal yoldan emilimini de engeller. Gelişen hipokalsemi sekonder hiperparatiroidisme neden olur ve osteoklastların aktivitesi artar Bu ise kemik yıkımı demektir. Steroidlerin gastro-intestinal yoldan kalsiyum emilimini engelleyişinden sorumlu mekanizmanın ne olduğu açık olmamakla beraber, ince barsak hücrelerinin transport fonksiyonları üzerine olan etkisi sorumlu olmaktadır (1).

Geneldeki osteoporosis gibi erişkinlerdeki steroid osteoporosisi de irreversibldir. Kemik kitlesi restore edilmez. Anabolik hormonların (steroidlerin kalsiyumun böbrekten atılımını artırıcı etkisini inhibe etmesine rağmen), D vitamini (kalsiyumun intestinal emilimini artırmasına rağmen)nin bu osteoporosisde istenilen sonucu vermediği görülmüştür (1).

Yapılan çalışmalar gün aşırı verilen steroid dozunun, her gün verilen steroid dozuna göre daha az kemik kaybına neden olduğunu göstermiştir (1).

Steroid osteoporosisinde en fazla etkilenen kemikler kaburgalar ve vertebra gövdeleridir. Kaburga kırıkları steroid osteoporosisinde diğer nedenli osteoporosislerden daha sık ortaya çıkar ve bulunuşları tanısız olmasa bile steroid osteoporosisini akla getiricidir (1, 9). Patolojik kırıkların steroid RA'li olgularında % 10 - 16 oranında geliştiği bildirilmiştir. Kırık yeri çevresinde pseudo-callus oluşumu tedavi altındaki hastalarda sık görülür ve osteoblastik aktivitenin inhibisyonuna bağlanır ve kırığın tam olmayan iyileşmesini temsil eder (3).

d) Aseptik Kemik Nekrozları : Kortikosteroid tedavi, kemiğin aseptik nekrozunun etiolojisinden de sorumlu tutulmuştur (3,4, 8). Kalçave omuz eklemleri hasarına kadar giden aseptik kemik nekrozları daha sonraları diz, dirsek eklemlerini oluşturan diğer kemiklerde de bildirilmiştir. Başlangıçta bu durumun lokal uygulama sonucu ortaya çıktığı sanılıyordu. Sonraları aynı değişikliklerin sistemik steroid alanlarda, hatta almayanlarda da ortaya çıkabileceği görüldü. Ve hatta bu aseptik nekrozların RA ve diğer bağ dokusu hastalıklarında hastalığın doğal seyrinin bir parçası olabileceği anlaşıldı. L e n n o c h (1968) femur başı nekrozu olan 215 RA olgusunun % 54.5'inin hiçbir zaman steroid kullanmadığını bildirdi (8). Bir seride aseptik nekrozlu 52 hastanın % 10'ü, bir başka seride 120 olgusunun yalnızca 28'i steroid kullanmıştı.

Bütün bunlara karşın steroidlerin, aseptik kemik nekrozunun patogenetik faktörlerinden birisini oluşturduğuna kuşku yoktur. Uzun süreli ve yüksek doz steroid tedavisinde daha sık görülür. K l j m p e r (1967) ve arkadaşları, yüksek doz steroid tedavinin 3.—13. aylarında nekrozun başladığını ve tipik tablonun 8.-24 aylarda oluştuğunu bildirmişlerdir (8).

Bugün için neden olarak damar tıkanıklığı düşünülmüştür. Damar kompresyonunun ise ödem, intrasosser obliteratif arteriopati, yağ embolileri (ilikten ve yağlı karaciğerden kalkan) ve provoke olmuş hiperlipidemiye bağlı olduğu bildirilmiştir (3,4, 8).

e) Septik Eklem Komplikasyonları : Eklem içi steroid enjeksiyonlarından sonra ortaya çıktığında bir enfeksiyon düşünülebilir. Ama genel steroid tedavisi sırasında da nekrozlarla kendisini gösteren septik eklem komplikasyonları gözlenmiştir. Deri lezyonlarından girebilecek patojen mikropların genel direnci düşük organizmada, yerel patolojinin ve beslenme bozukluğunun da ortam hazırladığı eklemde septik artrit oluşturabileceği bildirilmektedir (8).

f) Spontan Tendon Ruptürü : Özellikle Achil tendonunun iki taraflı tutulması ile giden spontan tendon rüptürünün, steroid tedavi seyrinde gelişebileceğine dikkat çekilmiştir (3).

## KAYNAKLAR

1. Adms, P.H. : Osteoporosis. Clinics in Rheum. Dis. 7 (3): 557, 1981.
2. Castles, J.J. : Clinical pharmacology of glucocorticoids. Arthritis and allied conditions. Ninth edition. Lea-Febiger, Philadelphia, 1979. p. 391.
3. David, D.S., Grieco, M.H., and Cushman, P.Jr. : Adrenal glucocorticoids after twenty years. A review of their clinically relevant consequences. J. Chron. Dis. 22: 637, 1970.
4. Dujovne, C.A., and Azarnoff, D.L. : Clinical complications of Iguocorticoid therapy. Med. Clin, of North Amer. 54 (5):1331, 1973.
5. Gibson, T., Burry, H.C., Poswillo, D., and Glass, J. : Effect of intraarticular corticosteroid injections on primate cartilage. Ann. of the Rheum. Dis. 36: 74, 1976.
6. Good, T.A., Benton, J.W., and Kelley, V.C. : Symptomatology resulting from withdrawal of steroid hormone therapy. Arthritis and Rheumatism. 2: 299, 1959.
7. Haynes, R.C. Jr, and Murad, F. : Adrenocorticotropic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs : inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Six-th edition. Mac Millan Publishing Co. 1980, p. 1446.
8. Hollingsworth, J.W., and Saykaly, R.J. : Systemic complications of Rheumatoid arthritis. Med. Clin, of North Amer. 61 (2): 217, 1977.
9. Kaiser, H., Haggemuller, F., ve Nikolowski, W. : Tedavide kortison deriverleri, 6. baskı, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.
10. Kantor, T.G. : Anti-inflammatory and analgesic drugs. Rheumatic Diseases; Diagnosis and management (Warren A. Katz), J.B. Lippincott Comp., Philadelphia-Toronto, 1977.
11. Pearson, C.M. : Mucsles and Hormones. Textbook of Endocrinology (Williams). Fifth edition. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1974.
12. Rodnan, G.P. : Neuropathic Joint Disease (Charcot's

- Joints): Arthritis and allied conditions. Ninth edition. Lea-Febiger, Philadelphia, 1979. p. 892.
13. Rotstein, J., and Good, R.A. : Steroid Pseudorheumatism. *AJvI.A. Arch, of Intern. Med.* 99: 545, 1957.
  14. Slocumb, C.H. : Rheumatic complaints during chronic hypercortisonism and syndromes during withdrawal of cortisone in rheumatic patients. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 28:655, 1953.
  15. Smythe, H.A. : Non-articular Rheumatism and Psychogenic Musculoskeletal Syndromes. Arthritis and allied conditions. Ninth edition. Lea-Febiger, Philadelphia, 1979.
  16. Stillman, J.S. : Current status of steroid therapy in rheumatic disorders. *The New England J. of Med.* 259: 820, 1958.
  17. Walton, J.N. : Steroid Myopathy. Disorders of Voluntary muscle. Third edition. Churchill Livingstone. Edinburg-New York. 1974.