

# Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları

## CORTICOSTEROIDS AND THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE

Nehir SAMANCI\*, Nilüfer BALCI\*\*

\* Uz.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

\*\* Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği BD, ANTALYA

### Özet

Kortikosteroidler ve biyolojik açıdan aktif sentetik analogları, rölatif glikokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteleri temelinde incelenirler. Bu ajanlar hem replasman hem de çeşitli endokrin dışı hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Hemen hemen her organ üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle kortikosteroidler, en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Pleotrofik etkilerinin sonucu olarak, klinik kullanımlarında veya tedavinin sonlandırılması durumunda, bazıları yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşabilen çok sayıda ciddi yan etkilere neden olabilirler. Dolayısıyla kortikosteroid tedavisine başlama kararı verirken daima her bir hasta için rölatif risklerin ve yararların dikkatli bir şekilde düşünülmesi gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Kortikosteroidler, Etkileri, Yan etkileri

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:131-140

### Summary

Corticosteroids and biologically active synthetic analogs are discussed with respect to their relative glucocorticoid and mineralocorticoid activities. These agents are employed both for replacement therapy and for the treatment of diverse nonendocrine disease. Corticosteroids exert profound effects on almost every organ system and, because of these diverse actions, are among the most widely used classes of drugs. As a consequence of their pleiotropic effects, the clinical use of and withdrawal from corticosteroids are complicated by a number of serious side effects, some of which are life threatening. Therefore, the decision to institute therapy with corticosteroids always requires a careful consideration of the relative risks and benefits in each patient.

**Key Words:** Corticosteroids, Efficacy, Side effects

T Klin J Med Sci 2001, 21:131-140

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar, antiallerjik ve immunsupresif etkileri nedeniyle oldukça sık kullanılan, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar, ve sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır. Adrenal bezin klinik önemi ilk defa 1849 yılında Addison tarafından ortaya konulmuştur. Brown Sequard bilateral adrenalectomili deney hayvanlarında fatal sonuçlar bildirirken bunu izleyen çalışmalarda adrenal medulladan daha çok adrenal korteksin yaşamsal değeri olduğu bildirilmiştir. Kortizol 1930'lu yıllarda Mason ve ark. tarafından ilk defa adrenal bezde gösterilmiş, 1948'te ise Harris ve ark. tarafından hipotalamo-hipofizer kontrol bulunmuştur. Bundan kısa bir süre sonra Hench ve ark., romatoid artritte kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini

**Geliş Tarihi:** 05.05.2000

**Yazışma Adresi:** Dr. Nilüfer BALCI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Ortopedi ve Travmatoloji AD  
Spor Hekimliği BD  
J Blok, 07070, ANTALYA

T Klin J Med Sci 2001, 21

tanımlamışlar ve bu buluş onlara 1950 yılında Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır (1).

### Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlar; bir glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), mineralokortikoid etkinlik gösteren aldosteron, periferde potent androjenlere dönüşerek etki gösteren zayıf androjen etkili androstenodion ve dehidroepiandrosteron'dur. Kortikosteroid sentez yolunda doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok aldosteron benzeri etkinlik gösterir. Kortikosteron prekürsörü olan 11-dezoksikortikosteron ise mineralokortikoid etkinlik göstermektedir.

Adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks tarafından düzenlenir. Bu sistem insanın strese yanıtının ve sirkadien ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi (MSS) ile salgı bezlerinin uyumlu çalışması açısından önemlidir.

131

**Kortikotropin salıcı hormon (CRH):** Başlıca hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki nöronlarda üretilir (2). Başta norepinefrin (NE) olmak üzere asetilkolin, serotonin, arjinin-vazopressin gibi lokal nörotransmitterler hipotalamik CRH sekresyonu ve biyosentezini uyarırlar. Gama aminobütirik asit (GABA) ve opioid peptitler ise CRH sekresyonunu ve biyosentezini inhibe ederler. Bundan başka hipotalamik CRH'nın kendisi de kısa feed-back yoluyla kendi üretimini inhibe eder.

**Adrenokortikotropik hormon (ACTH):** Santral bölgede lokalize ön hipofiz hücrelerinde sentezlenir. ACTH adrenal kortekste esas olarak zona fasikülata ve retikularisi uyararak glikokortikoid ve androjenlerin sentez ve salınımlarını artırır. CRH başta olmak üzere epinefrin, NE, arjinin-vazopressin, ayrıca opiat peptitler, somatostatin ve VIP de hipofiz düzeyinde ACTH salınımını uyarır.  $\beta$ -endorfinler ve enkefalinler ise bu salınımı inhibe ederler. Plazma kortizol düzeyinin yükseldiği durumlarda hipotalamus ve hipofizden sırasıyla CRH ve ACTH salınımının inhibisyonuna neden olan bir negatif feed-back inhibisyon mekanizması devreye girer.

Normal koşullarda HHA aks hormonlarının salınım ve sentez hızı genel bir günüçi değişim kalıbının üzerine binen epizodik değişimler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH bazal salınım hızının günüçi ritm göstermesine bağlıdır. Hızdaki ve plazma düzeyindeki epizodik değişimler kısa süreli olup, günde 7-15 epizot meydana gelir. Her bir epizottan sonra kortizol düzeyi ACTH ve CRH salgılanmasını suprese edecek düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar. Belirli bir noktadan sonra ortadan supresyon kalkar, CRH ve ACTH salgılanması uyarılır (3).

Normal uyku düzenini sürdüren insanlarda plazma kortizol düzeyi gece saat 02.00-04.00 arasında artmaya başlar ve sabah saat 08.00-10.00 arasında doruk düzeye ulaşır (yaklaşık 180 ng/ml). Günlük salgılanmanın yaklaşık %70'i gece yarısıyla sabah 09.00 arasında gerçekleşir (2,3). Daha sonra kortizol düzeyi düşmeye başlar ve akşam 20.00-22.00 arasında en düşük düzeye erişir. Gün boyunca gerçekleşen ilave yükselmeler, yemek yeme ve hafif stresler gibi aktiviteler ile birlikte oluşur. Travma, cerrahi girişim, şok, enfeksiyon, anksiyete gibi stres yaratan durumlar, beyinde belirli sinirsel yollar aracılığıyla ACTH salınımını, dolayısıyla da kortizol salgılanmasını 10 kat arttırabilmektedir.

Plazma aldosteron düzeyi ise belirgin bir günüçi ritm göstermez. Normal bir kişide yaklaşık 10 ng/dl düzeyindedir. Adrenal androjen sentez ve salgılanması da ACTH tarafından düzenlendiğinden kortizolünküne uyan günüçi ritm gösterir (1).

### **Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks İle İmmun Sistem Arasındaki İlişkiler**

İmmun sistem, nöroendokrin sistem ve MSS arasında bir iletişim ağı olduğu bilinmektedir. Nörotransmitterler ve nöropeptitlere ek olarak inflamatuvar mediatörler ve bazı kimyasal ajanlar da HHA aks üzerinde etkilidir. İnflamatuvar yanıt süresince immün ve inflamatuvar hücreler tarafından salınan çeşitli sitokinler, immün hücreleri olduğu kadar santral ve nöroendokrin sistemlerdeki nonimmün hücreleri de etkiler. Trombosit aktive edici faktör (PAF), IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar mediatörler HHA aksı hemen her düzeyde aktive ederler. Ayrıca MSS'de IL-1 içeren nöral yollar ve beyindeki IL-1 reseptörleri de akut faz cevabının iletilmesinde önemli rol oynarlar (2).

Glikokortikoid hormonlar ile immün sistem arasındaki etkileşim iki yönlüdür. İnflamasyon etkeni olan sitokinler glikokortikoid hormonlar tarafından etkilenirken, sitokinlerin de glikokortikoidlerin salgılanmalarını arttırdıkları anlaşılmıştır (3). İnflamasyon sırasında makrofaj, monosit ve endotelden salgılanan başta IL-1 olmak üzere IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler hipotalamus nöronlarını, hipofizer kortikotrop hücrelerini ve adrenal korteksin glikokortikoid sentezleyen hücrelerini uyararak CRH, ACTH, ve kortizolün sentez ve salınımını arttırırlar. Böylece inflamasyona bağlı stres reaksiyonunu tetiklerler (3). Sonuçta immün sistem ile MSS arasındaki karşıt düzenleyici sistem, inflamatuvar ve immün sistem aktivasyonundan korunma ve sınırlamada kritik bir mekanizma olarak karşımıza çıkar. Hayvan deneyleri ve romatoid artritli hastalardan elde edilen kanıtlar bu karşıt düzenleyici sistemin defektif aktivasyonunun otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gelişmesinde predispozan rol oynadığını ileri sürmektedir (2). Adrenal korteks hormonlarının normal koşullarda salgılanma hızları Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

### **Glikokortikoidlerin Yapısal Özellikleri**

İnsan adrenal korteksinde primer glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), korti-

**Tablo 1.** Adrenal korteks hormonlarının normal koşullardaki salgılanma hızları

Steroid	Salgılanma Hızı (mg/gün)
Kortizol	10
Aldosteron	0.125
Dehidroepiandrostenon (DHEA)	3 - 4
Dehidroepiandrostenedion (DHEAS)	7 - 14
Androstenedion	1 - 1.5
Testosteron	0.05

Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1997.

zonun hidroksilasyonu ile oluşur. Kortizol ve kortizon gibi doğal glikokortikoidler, antiinflamatuvar etkinliklerinin yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler. Yerine koyma tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu özellikleri önemli yan etki oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olmayan yeni glikokortikoidler sentezlenmiştir. Kortizolun majör sentetik analogları prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon ve deflazakort'tur. Bu yeni sentetik glikokortikoid analoglarının sodyum tutucu etkileri azaltılmış ol-

makla birlikte metabolik, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, oküler, endokrin, MSS gibi pek çok sistem üzerindeki yan etkileri antiinflamatuvar etkinliklerinden ayırdedilememiştir.

Kortizolun kimyasal yapısında oluşturulan değişikliklerle bu sentetik analogların kortikosteroid reseptörlerine afinitesi, emilim hızları, plazma proteinlerine bağlanma özellikleri, metabolizma ve atılım hızları ve dolayısıyla da plazma yarılanma ömürleri, membranlardan permeabilite özellikleri değişmiştir. Kortikosteroidler relatif sodyum tutucu potansiyelleri ve karbohidrat metabolizması üzerindeki etkileri temelinde gruplandırılırlar (4,5). Karbohidrat metabolizması üzerindeki etki potansiyelleri antiinflamatuvar etkinlikleri ile oldukça paralellik gösterir. Bu etkinlik potansiyelleri temelinde kortikosteroidler geleneksel olarak mineralokortikoidler ve glikokortikoidler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Tablo 2).

### Glikokortikoidlerin Farmakokinetik Özellikleri

**Plazma seviyeleri:** Plazma kortizol düzeyi HHA aks feed-back kontrol mekanizması ile normalde 5-25 µg/ml konsantrasyonunda devam et-

**Tablo 2.** Çeşitli kortikosteroidlerin relatif potansiyelleri

Yaklaşık Eşdeğer (mg)	Plazma Yarılanma Süresi (T <sub>1/2</sub> ) (dk)	Yaklaşık Relatif Potansiyel		
		Glikokortikoid	Mineralokortikoid	Doz
<b>Kısa etkililer</b>				
Kortizol	100	1	1	20
Kortizon	100	1	1	25
<b>Orta etkililer</b>				
Prednizolon	200	4	0-0.8	5
Metilprednizolon	200	5	0	4
Prednizon	200	4	0-0.8	5
Triamsinolon	200	5	0	4
<b>Uzun etkililer</b>				
Deksametazon	225	25-30	0	0.75
Betametazon	225	25-30	0	0.6-0.75
Deflazakort	(?)	4	(?)	6
<b>Mineralokortikoidler</b>				
Kortikosteron		0.35	15	-
Fludrokortizon		10	125	-

Kirwan JR. *Systemic corticosteroids in rheumatology*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book. 1994: 8.11.1-6.

Behrens TW, Goodwin JS. *Glucocorticoids*. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology*. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991:604-621.

tirilir (4). Günlük ortalama kortizol salgılanma hızı 31.7  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ 'dir. Günde 8-25 mg arasında değişen miktarlarda ortalama 10 mg kortizol salgılanır (1,3).

**Dağılım:** Plazma kortizolünün yaklaşık %80'i kortikosteroid bağlayıcı globulin (KBG) adındaki özel bir  $\alpha_2$ - globuline bağlı durumdadır. %10'u ise albumine bağlanır. Geri kalan %10'luk serbest fraksiyon ise biyolojik aktiviteden sorumludur. Prednizolon da kortizol gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken, metilprednizolon ve deksametazon KBG'e daha düşük afinite gösterirler.

#### **Emilim, Metabolizma ve Eliminasyon:**

Kortizol ve sentetik analogları ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal sistemden (GİS) oldukça iyi absorbe edilirler. Prednizonun biyolojik aktif formu prednizolondur. Bu dönüşüm oldukça hızlı bir şekilde karaciğerde gerçekleşir. Plazma doruk konsantrasyonuna 1-2 saat içerisinde ulaşır. Prednizolon yağ dokusu, beyin ve beyin omurilik sıvısı dışındaki dokulara oldukça iyi dağılır. İskelet kaslarıncaya %60 oranında absorbe edilirler. Kortikosteroidler esas olarak inaktif formlarına metabolize edilerek vücuttan atılırlar. Ciddi karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm gibi durumlarda eliminasyon hızı azalırken böbrek hastalıklarında eliminasyon hızı artar. Hipoalbuminemide, kortikosteroidlerin serbest fraksiyonu ve beraberinde yan etkileri ile eliminasyon hızı artar (6).

### **Kortikosteroid Etkinliğinin Genel Mekanizması**

Kortikosteroidlerin etkileri primer olarak kendilerine özgü reseptör proteinlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Serbest formdaki kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşip sitoplazmik kortikosteroid reseptörlere bağlanırlar. Kortikosteroid-reseptör kompleksi konformasyonel değişikliğe uğrar ve sitoplazmadan ayrılarak nükleusa doğru hareket eder. Nükleusta kromatinin spesifik bölgesine reversibl olarak bağlanır. Bu olay, çeşitli enzim veya proteinleri kodlayan mRNA üretimiyle sonuçlanır ve hormonal etkiler ortaya çıkar (1-4,6).

Glikokortikoidler hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan enzimleri ve proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle arttırırlar. Ancak glikokortikoidler az sayıdaki protein türlerini kodlayan genleri de inhibe edebilirler (POMC, ACTH, PRL gibi). Bu kural dışı inhibitör etkinin

lipokortin gibi inhibitör proteinlerin sentezinin arttırılması ile oluşabileceği ileri sürülmüştür. Glikokortikoidlerin etkisi ile ilişkili düzenleyici faktör adayları olarak Fos ve Jun grubuna ait transkripsiyonel düzenleyici proteinler gösterilmiştir. Bu grubun üyesi olan Aktivatör Protein 1 (AP 1) immun ve inflamatuvar reaksiyonlara aracılık eden bir dizi sitokin ve inflamatuvar artritlerde eklem harabiyeti yapan kollejenaz ve stromelisin enzimlerinin genlerinin transkripsiyonunu indükler (1-3,6). Glikokortikoidler romatoid artrit patofizyolojisinde de rol oynadığı bilinen AP 1'i bağlayarak etki gösterebilirler.

### **Kortikosteroidlerin Fizyolojik İşlevleri ve Farmakolojik Etkileri**

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri yaygın ve çok sayıdadır. Karbohidrat, protein ve lipid metabolizması üzerine etkilidirler. Sıvı-elektrolit dengesini düzenleyip kardiyovasküler, immun sistem, böbrek, kas-iskelet sistemi, endokrin ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını devam ettirirler. İmmüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri ise bu grup ilaçların farmakolojik ajan olarak kullanımında en önemli neden olarak görülmektedir.

#### **1. Antiinflamatuvar ve İmmüsupresif Etki**

**Mekanizmaları:** Glikokortikoidler akut ve kronik inflamasyonu etken ne olursa olsun (mikroorganizma, kimyasal ve mekanik etkenler, ısı, immunolojik sataşma gibi) inhibe ederler. Burada inflamasyonun erken (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez, lokal ödem, lökositlerin inflamasyon alanına migrasyonu) ve geç histolojik belirtilerini (fibrozis, kapiller proliferasyon, kollajen birikmesi ve nedbeleşme) oluşturan tüm olayları inhibe ederek etki ederler. Kortikosteroidler nötrofil ve monositlerin inflamasyon alanına göçü, makrofajın lenfositlere antijen sunması, lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasını, ve sitokinlerin üretimi gibi inflamatuvar ve immun yanıtındaki hücreleri hemen her düzeyde inhibe ederler (1). Bunlara ek olarak, glikokortikoidlerin antiinflamatuvar etkinliklerinin indüklenebilir siklooksijenazın (COX-2) indüksiyonunun inhibisyonu aracılığıyla da gerçekleştiği bilinmektedir (7). Buradaki mekanizmada glikokortikoidlerin COX-2 mRNA seviyelerini ve protein sentezini baskılamalarının etkili olduğu bildirilmektedir (8).

Kortikosteroidlerin immüsupresif etkileri monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinin immun

**Tablo 3.** İnflamatuvar ve immün cevap üzerine glikokortikoidlerin etkileri

Hücre tipi	Faktör	Yorum
Makrofajlar ve Monositler	Araşidonik asit ve metabolitleri (PG'ler & LT'ler) Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) Akut faz reaktanları	Glikokortikoidlerce endüklenen ve fosfolipaz A <sub>2</sub> 'yi inhibe eden lipokortin tarafından kısmen inhibe edilirler. Üretim ve salgılanmasını bloke ederler.
Endotel hücreleri	ELAM-1, ICAM-1 Akut faz reaktanları Sitokinler (IL-1, vs.) Araşidonik asit ve metabolitleri (PG'ler & LT'ler)	ELAM-1 ve ICAM-1, lökosit lokalizasyonu için önemlidirler Üretim ve salgılanmasını bloke ederler. Yukarıdakiyle aynı.
Bazofiller	Histamin LTC <sub>4</sub>	IgE'ye bağlı salgılanmaları glikokortikoidlerce inhibe edilir.
Fibroblastlar	Araşidonik asit ve metabolitleri (PG'ler & LT'ler)	Yukardaki sayılanlara ek olarak GH ile indüklenen DNA sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskırlar.
Lenfositler	Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )	Üretim ve salgılanmasını bloke ederler.

*Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill. 1996: 1459-85*

sataşma sonucu aktive edilmelerinin ve sitokin salgılamalarının inhibisyonu esasına dayandığından antiinflamatuvar etki mekanizması bakımından benzerdir. Kortikosteroidlerin inflamasyon bölgesindeki hücreleri inhibisyonu, proinflamatuvar mediatörlerin etki ve üretimindeki engellemeleri hücrel immün yanıt aracılığıyla. Antikor üretimi ise kortikosteroidlerin inhibitör etkisine daha az duyarlıdır (2). Antijen sataşmasına bağlı humoral immün yanıtı yani IgE, IgG ve IgM oluşumunu yüksek dozlar hariç bozmazlar (3). Kortikosteroidler monosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil ve mast hücreleri gibi nonlenfoid inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve migrasyonlarını etkilerler. Özellikle dolaşımdaki monosit, makrofaj ve eozinofil sayısını anlamlı derecede azaltırlar. İnflamatuvar bölgede nötrofil migrasyonunu inhibe ederken dolaşımdaki nötrofilleri 2-4 kat kadar artırırlar. İlginç olarak kortikosteroidlerin immun-supresif etkileri IL-10'nun biyolojik etkileri ile benzerdir. Kortikosteroidlerin bir takım etkilerinin IL-10 üretiminin stimülasyonu aracılığıyla geliştiği de düşünülmektedir (2). İnflamatuvar ve immün yanıt üzerine glikokortikoidlerin etkileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Lenfoid doku kas ve cilt gibi bazı dokularda protein sentezini azalttıklarının bilinmesine rağmen, kortikosteroidlerin temel etkileri lipokortin gibi bazı proteinlerin sentez hızını arttırmaları aracılığıyla gerçekleşir. Lipokortinin antiinflamatuvar etkisi membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşumunu sağlayan fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin inhibisyonuna dayanır. Dolayısıyla bütün eikozanoidlerin (PG, prostasiklin, tromboksan ve lökotrien) oluşumunu inhibe ederler (1,2,3,4). Yüksek doz kortikosteroidler, inflamasyonun geç dönemindeki çeşitli büyüme faktörlerinin fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkilerini ve bu hücrelerin proliferasyonunu önlerler. Dolayısıyla inflamasyon bölgesindeki onarımı ve yara iyi-leşmesini geciktirirler (3).

**2. Hemopoetik Sistem Üzerine Etkileri:** Kemik iliğinde hemoglobin, eritrosit, polimorfonükler lökosit ve trombosit yapımını arttırlar. Kan lökosit düzeyinin yükselmesinde; kemik iliğinde sentezlerinin ve buradan salınımlarının artırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışın azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzaması rol oynar. Ancak kandaki eozinofil, bazofil lökositlerin, monosit ve lenfositlerin sayısını, dokulara geçişin artırılması yoluyla azaltırlar.

**3. Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri:** Kortikosteroidlerin kemik kültür sistemlerine etkisi konsantrasyona ve uygulama süresine bağlı olarak değişir. Yüksek konsantrasyonlardaki kortikosteroidler kollajen ve osteokalsin sentezini ve osteoblastların replikasyonunu doğrudan etkileyerek kemik formasyonunu inhibe ederler. Ayrıca osteogenezde önemli rolü olan prostaglandinlerin (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (EDGF) sentezini de inhibe ederler (2). D vitamini antagonist etkileri ile kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltırlar, böbreklerden atılımını ise arttırlar (9). Dolayısıyla, PTH düzeylerinde sekonder bir artma oluştururlar. Osteoklastik aktivite artışı gerek doğrudan gerekse de PTH salınımının artmasıyla gerçekleşir.

**4. Karbohidrat Metabolizması Üzerine Etkileri:** Glikokortikoidler insüline zıt yönde etki gösterirler. Karaciğerde glukoneogenezi arttırlar. Yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere glukoz girişini azaltırlar, dolayısıyla kan glukozunu yükselterek hiperglisemiye neden olurlar. Glukoz toleransını bozabilirler.

**5. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri:** Glikokortikoidler karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederek antianabolik etki, çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere proteolizi arttırarak katabolik etki gösterirler. Dokulardan karaciğere aminoasitlerin transferini arttırlar. Bir yandan karaciğerde proteinlerin deamine edilerek glikoza dönüşmelerini arttırarak, diğer yandan ise üre ve amonyak oluşumunu arttırarak negatif azot dengesine neden olurlar.

**6. Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri:** Kortikosteroidlerin yağ metabolizması üzerindeki etkileri genel olarak iki grupta incelenir: 1- Cushing sendromu gibi, hiperkortizolizm tablolarında ortaya çıkan vücut yağ dağılımında neden oldukları değişiklikler. 2- Büyüme hormonu ve beta adrenerjik reseptör agonisti ilaçların yağ dokusunda neden oldukları lipolitik etkileri fasilite etmeleri. Glikokortikoidler aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda kullanıldıkları durumlarda insülin düzeyini yükseltmeden iştahı arttırmaları nedeniyle lipojenik etkiler de gösterebilirler. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucunda vücut yağ dağılımı değişir. Buffalo hörgüçü, ay dede yüzü gibi Cushingoid görünüm oluşurken ekstremitelerdeki cilt altı yağ dokusu azalır.

**7. Kaslar Üzerine Etkileri:** Yüksek dozda ve 3-4 haftadan daha uzun süre uygulamalarda selektif olarak iskelet kaslarında atrofiye neden olurlar. Atrofi, tip 2B liflerinde daha belirgindir ve negatif azot dengesi ile birlikte (4).

**8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:** Glikokortikoidlerin bir kısmı mineralokortikoidler kadar olmasa da böbrek toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su absorpsiyonunu arttırırken, K<sup>+</sup> ve H<sup>+</sup> kaybına neden olurlar. Sonuçta ödem, hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz meydana gelebilir. Glikokortikoidler damar düz kaslarının ve myokardın adrenerjik sinir uyarımına cevabını arttırlar. Ayrıca damarların anjiyotensin ve adrenalin gibi vazokonstriktör hormonlara verdiği yanıtı da arttırlar. Dolayısıyla kalp debisi ve damar tonusunda artışa neden olurlar.

**9. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri:** Hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH salınımının inhibisyonuna ek olarak glikokortikoidler hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenini etkilerler. Büyüme ve gonadal cinsiyet hormonlarının sentezini ise inhibe ederler (1). Çocuklarda ve adolesanlarda uzun süre kullanımları sonucunda epifiziyel kıvrımda metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatırlar.

**10. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:** Glikokortikoidler genellikle hafif eksitator etki yaparak öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinliklerde artış meydana getirirler. Psikoz öyküsü olanlarda psikozun aktivasyonuna neden olurlar. Beyindeki GABA/benzodiazepin reseptör kompleksini etkileyerek konvülsiyon eşğini düşürürler (2).

### Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri

Fizyolojik konsantrasyonların üzerindeki glikokortikoid uygulamaları, uygulama süresi ve total doza bağlı olarak bir takım yan etkilere neden olur.

**1. Osteoporoz:** Kortikosteroid tedavi ile birlikte kemik kaybı temelde trabeküler kemiği etkiler. Bu yan etkinin şiddeti diğer yan etkilerle paralellik gösterir. Lomber omurgadaki kayıp sırasıyla proksimal femur ve distal radiustakinden daha fazladır (2,4). Beklenildiği gibi osteoporozun şiddeti doz ve kortikosteroid uygulama süresi ile yakından ilişkilidir. 50 yaşın üzerinde olmak ve toplam dozun 10 g'ın üzerinde olması anlamlı bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2). 2.5-5 mg/gün

gibi çok düşük dozlarda bile kemik kaybı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte 7.5 mg/günün üzerindeki dozlarda tüm hastalarda kemik kitlesinde kaybın gelişebileceği bildirilmektedir (2,4,10). Kortikosteroidlerle tedavi edilen romatoid artrit hastalarında vertebral kompresyon fraktürü oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Prevalansın %11-20 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

**2. Osteonekroz:** Kronik olarak suprafizyolojik dozlardaki kortikosteroid uygulamaları kemiğin epifiziel ve metadiapfizial kısımlarında infarktlara neden olabilir. Mekanizması kesin olmamakla birlikte bazı teoriler ileri sürülmektedir (2). 1-Vasküler teori: Mikroskopik yağ embolilerinin neden olduğu düşünülmektedir. 2-Anjiyogenezisin inhibisyonu: Vasküler endotelial büyüme faktörünün süpresyonu aracılığıyla olur. 3-Mekanik etiyoloji: Osteoporoz sekonder epifiziyel kemik kollapsına neden olur. 4-Artmış kemik içi basıncı: Yağ akümüasyonu sinüzoidal kan akımını bozarak, basınç artımına neden olabilir. Erişkinlerde 2 g prednison ve eşdeğerinin osteonekroz için risk sınırı olduğu düşünülmektedir. 12-18 ay boyunca oral yüksek doz KS tedavisi alan SLE'li hastalar osteonekroz gelişimine oldukça yatkındırlar (2). Son zamanlarda elde edilen bilgilerde i.v. puşe metilprednisolon tedavisinin romatoid artritli hastalarda osteonekroz riskini azalttığı bildirilmektedir (4).

**3. Miyopati:** Miyalji ve kas güçsüzlüğü gelişimi, kortikosteroidlerin diğer yan etkilerine özellikle de osteoporoz gelişimine paralellik gösterir. Ancak miyopati gelişiminin doz ile çok yakın bir ilişkisi gösterilememiştir. Miyopati pelvik kaslarda en şiddetli iken omuz kuşağı ve distal bölgeleri daha az etkilemektedir. Miyopatik değişiklikler kortikosteroid dozunun azaltılması ile geri döner (1).

**4. Büyümenin İnhibisyonu:** Glikokortikoidler, anerobik veya aerobik mekanizmalar aracılığıyla doğrudan epifiz metabolizmasını etkiler. Bu, kollajenaz ve non-kollajenaz iskelet protein sentezini engelleyerek, osteoklastların kemiğe tutunmasını arttırarak, kalsitonin ve D vitamini metabolitlerini azaltarak olur ve çocuklarda büyüme hızının azalmasıyla sonuçlanır. Glikokortikoidler ayrıca PTH düzeyini arttırırlar, testosteron ve östrojen üretimini azaltırlar ve IGF-1 (insulin-like growth factor), somatomedin, ve büyüme hormonunu azaltarak etki gösterirler. Düzenli olarak 7.5 mg/gün ve üzerindeki dozların büyümeyi inhibe ettiği

bildirilmiştir (2). Ancak, 3-5 mg/gün veya 0.4 mg/kg dozlarda bile kemik büyümesinin etkilendiği de öne sürülmüştür (11,12). Günaşırı tedavi protokolünün ve deflazakort' un büyüme üzerine daha az olumsuz etkilere neden olduğu da bildirilmektedir.

**5. Enfeksiyon:** Enfeksiyon riski kortikosteroid tedavisinin süresine ve dozuna bağlı olarak değişir. Doğal olarak fizyolojik dozlar (18-20 mg kortizol veya 5 mg/gün prednison) konakçının koruyucu mekanizmasını bozmaz. Kortikosteroidlerin gün içerisinde birden fazla dozlarda uygulanımı, konakçının savunma mekanizmasını en fazla baskılamaktadır. Günlük sabah tek doz veya günaşırı uygulamanın daha az inhibitör etkiye neden olduğu bilinmektedir. Tek dozluk puşe tedavilerinin enfeksiyon gelişimi üzerine etkileri ise tam anlaşılmamıştır. 40 mg/gün prednison 14 günden daha az uygulanmışsa enfeksiyon riskinde artma olmadığı bildirilmiştir. Ancak total kümülatif doz 700 mg' dan fazla ise enfeksiyon riskinde progresif bir artış olduğu gözlenmiştir (3). Hastalar başta mikobakteri, toksoplazma veya mantar enfeksiyonları açısından risk altındadır. Humoral savunma mekanizması daha az etkilenmiş olmakla birlikte Staph. aureus, A grubu Strep.ve E. coli gibi akut piyogenik organizmalar ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Herpes virusu dışındaki pek çok viral enfeksiyon ise önemli bir problem oluşturmamaktadır. Latent tüberkülozun yeniden aktivasyonuna da neden olabilirler (4).

**6. Göz Komplikasyonları:** Katarakt, glikokortikoid tedavisinin doza ve uygulama süresine bağlı olarak gelişebilen bir komplikasyondur. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılmasına rağmen katarakt ilerlemesini sürdürebilir. 10-15 mg/gün ve üzerindeki dozlarda uzun süreli tedavilerde periyodik göz muayenesi önerilmektedir (1). Topikal glikokortikoid tedavisi sıklıkla normal gözde intraoküler basıncı artırır. Glokomlu hastalarda ise intraoküler hipertansiyon atağına neden olabilir.

**7. Adrenal Yetmezlik:** Fizyolojik dozun üzerinde uygulanan kortikosteroidler HHA aksı suprese ederler ve adrenokortikal atrofi ve beraberinde sekonder adrenal yetmezlik gelişebilir. Tedavi birden sonlandırılırsa hipotansiyon, hipoglisemi, halisizlik, bulantı, kusma gibi akut adrenal korteks yetmezlik belirtileri ortaya çıkabilir. Nadiren olmakla birlikte kollaps ve koma görülebilir. Atrofi fazla değilse belirtiler spontan olarak değil ancak enfek-

siyon, travma, cerrahi girişim gibi stres durumlarında ortaya çıkabilir. Buna relatif hipoadrenalizm denir.

### **Kortikosteroid Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler**

HHa akstaki inhibisyonu en az düzeyde tutmak için (1,3,13,14); 1- Oral glikokortikoidler her gün verilmeyip gün aşırı uygulanabilir. 2- İlacın dozu tedavi için gerekli olan minimum dozda verilebilir. 3- İlaç hipofizden ACTH salgısının en fazla uyarıldığı sabah vakti verilmelidir. 4- 1 ay veya daha uzun süre sistemik glikokortikoid tedavisinden sonra ilaç birden kesilmez, doz her basamakta 3-7 gün kalınmak sureti ile giderek azaltılır. 5- Prednizon tedavisinde 10 mg/güne inilinceye kadar günlük doz nisbeten hızlı azaltılabilir. Sonrasında ise haftada 1 mg azaltılarak ilaç kesilebilir. 6- Tedavide uzun etki süreli kortikosteroid kullanılmışsa, doz azaltımının başlangıcında eşdeğer kısa veya orta etki süreli bir ilaca geçilmesi uygun olmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra adrenal korteksin kortikosteroid tedavisinden önceki normal fonksiyonuna dönmesi total doz ve uygulama süresi ile ilişkili olmakla birlikte, bazen 1 yıldan uzun sürebilir. 7- Kronik otoimmün veya inflamatuvar hastalık nedeniyle kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda; minör streslerde 25 mg , orta derecedekilerde 50-75 mg, major streslerde ise 100-150 mg hidrokortizon veya eşdeğerlerinin en az 1-3 gün verilmesi önerilmektedir. 8- Relatif adrenal yetmezlik bulunan hastalara operasyon öncesi 100-150 mg/gün, daha önce HHA aks yetmezliği gelişmiş olanlara ise 100-150 mg hidrokortizon i.v. sürekli infüzyon şeklinde stres yaratan durumlarda verilebilir.

### **Glikokortikoidlerin Kullanım Şekilleri**

Glikokortikoidler ile yüksek dozda uzun süre hergün yapılan tedavinin inflamasyonu baskılamada oldukça etkili olduğu bilinmekle birlikte sık karşılaşılan yan etkiler alternatif tedavi protokollerinin araştırılmasına neden olmuştur.

**A. Lokal Tedavi:** Topikal, intraartiküler, nazal vb. şekillerde uygulanabilirler. Lokal tedavi yöntemlerinde sistemik yan etkilerle daha az karşılaşmaktadır. İntraartiküler uygulamalar ise seçilmiş olgularda oldukça başarılıdır. Ancak aynı ekleme uygulama aralıklarının 6 haftadan uzun olması önerilmektedir (15). Halen yurtdışından temin

edilebilen triamsinolon heksasetonid'in intraartiküler uygulamalarda en potent ilaç olduğu bildirilmektedir (16). Ülkemizde ise intraartiküler kullanımda etkisi en uzun süren glikokortikoid triamsinolon asetonid'dir.

### **B. Sistemik Tedavi**

**1. Düşük doz tedavi:** Fizyolojik dozun üzerindeki uygulamalar oldukça sık yan etkilere neden olmaktadır (7.5 mg/gün prednizon ve eşdeğerleri). Bu uygulama şeklinde prednizon 5-7.5 mg/gün dozlarında, her gün uygulanır. Bu tedavi şeklinin oldukça güvenilir olduğu, özellikle de romatoid artrit hastalarında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (2,4).

**2. Gün aşırı (alternan) uygulama:** Bu uygulamada yüksek doz her gün yapılan tedaviden daha az yan etkilere neden olmaktadır. Ancak bu tedavi protokolüne günlük tedavi rejimleri ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra geçilir. İki günde verilmesi planlanan toplam doz, gün aşırı sabahları tek seferde verilir. Genellikle orta etki süreli ilaçlar tercih edilir. Tedavinin atlandığı günlerde semptomlarda artma gözlelenebilir ve daha ciddi hastalık tablolarında tedavi başarısız kalabilir. Bu tedavi protokolü ile enfeksiyon, miyopati, obezite, çocuklarda büyümenin engellenmesi, Cushingoid görünüm, glikoz metabolizması ve HHA aks supresyonu gibi yan etkilerle daha az karşılaşıldığı bildirilmektedir. Ancak kemik kaybı ve katarakt oluşumunu azaltmadıkları öne sürülmektedir (1,2,4).

**3. Yüksek doz puşe uygulama:** Çok yüksek dozlardaki glikokortikoidlerin (genellikle 1 g metil prednizon) kısa bir zaman dilimi içinde (yaklaşık 30 dk.) i.v. olarak uygulanmasıdır. Tedavi genellikle 3 gün sürer ve yaklaşık 6 hafta sonra tekrarlanabilir. Bu tedavi şekli başlangıçta böbrek transplantasyonu uygulanmış olan hastalarda kullanılırken, günümüzde lupus nefriti, vaskülitler gibi hızlı seyirli immunolojik kaynaklı romatizmal hastalıklarda da geniş çapta kullanılır hale gelmiştir. Romatoid artritte kullanımına dair bilgiler vardır (2,4,17).

Yüksek doz devamlı günlük uygulamalarla karşılaştırıldığında daha az yan etki potansiyeline sahip olduğu bildirilmekle birlikte, ani ölüm, ventriküler ritm bozukluğu, ciddi enfeksiyonlar, GİS kanamaları, geçici artralji /sinovitis ve akut psikoz gibi ciddi yan etkilerle de karşılaşmıştır. Bu ne-



denle metil prednizolonun minimal efektif dozunu bulmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek doz glikokortikoidlerin çocuklarda daha etkili olduğu da ileri sürülmektedir. Metilprednizolon'un 30 mg/kg'a kadar varan günlük dozlarında aplastik anemi, idiyopatik trombositopeni, myelofibroz ve ağır hemolitik anemi olgularında başarılı olduğu bildirilmektedir (17).

4. *Düşük doz puşe uygulama:* Özellikle aniden alevlenen romatoid artrit, düşük doz steroid alınımı sırasında kullanılır. Metilprednizolon 100 mg/gün, 3 gün i.v. puşe şeklinde verilir (4,17).

### Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları

#### A. Replasman Tedavisi Olarak Kullanım:

Konjenital adrenal hiperplazi ve adrenal korteks yetmezliklerinde kullanılır. Glikokortikoid/mineralokortikoid etkinlik dengesi uygun olan hidrokortizon ve kortizon tercih edilir. Plazma glikokortikoid hormon düzeyinde, fizyolojik gün içi ritmi taklit etmek için günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir (1).

#### B. Endokrin Hastalıklar Dışında Kullanım

1. *Romatolojik hastalıklar:* Glikokortikoidlerin romatolojik hastalıklarda kullanım alanı oldukça geniştir. Glikokortikoidler romatoid artritteki sinoviti hızlı bir şekilde baskılayan ilaçların başında gelmektedir (4). Ayrıca yapılan çalışmalarda, eklem erozyonunu geciktirdikleri bildirilmiştir. Romatoid artritte glikokortikoid tedavisine ulaşıldığına düşük dozlarla başlanması, klinik duruma göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (1,3,4). Genel olarak başlangıç dozu 5-7.5 mg/gündür. Hastalığın aktifleştiği durumlarda daha yüksek dozlar kullanılmaktadır (20-40 mg/gün). Romatoid artrit vaskülit, SLE vaskülit, diğer vaskülitler ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak başlangıçta hastalık belirtileri düzeline kadar yüksek doz (1-2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) kullanılır. Bu konsolidasyon tedavisinden sonra doz yavaş yavaş azaltılarak minimal etkili doza ulaşılır. SLE kliniği sadece eklem düzeyindeyse 5-10 mg/gün prednizolon yeterli olabilir. Polimyaljia romatika (PMR) ve temporal arteritin (TA) semptom ve bulguları içiçe olabilir. Dolayısıyla sıklıkla karışır. Tedavi bu iki hastalığın birlikteliğine göre değişir. Yalnız PMR düşünülen vakalarda 15 mg/gün prednizolon yeterli olurken, PMR ve TA birlikte ise te-

daviye yüksek dozla başlanır ve daha sonra yavaş yavaş doz azaltılır (2).

2. *Dermatolojik hastalıklar:* Egzema, seboreik dermatit, atopik dermatit gibi kronik dermatitlerde genellikle lokal olarak uygulanırlar. Pemfigus ve ağır ekfoliyatif dermatitte sistemik kullanılır.

3. *Allerjik hastalıklar ve anafilaktoid reaksiyonlar:*

4. *Göz hastalıkları:* Konjonktiva, gözün yüzeysel kısmı ve ön bölüm hastalıklarında lokal, arka bölüm hastalıklarında ise sistemik olarak kullanılır. Herpes simpleks keratitinde kontrendikedir.

5. *Solunum sistemi hastalıkları:* Kortikosteroidler bronşiyal astımda sıklıkla kullanılırlar. Ciddi astım ataklarında parenteral formlar, daha hafif seyirli astım tablolarında ise p.o. veya inhaler formdaki kortikosteroidler tercih edilmektedir. Ayrıca kronik obstruktif akciğer hastalıklarında da kullanılmaktadırlar (18).

6. *Enfeksiyon hastalıkları:* İmmunsupresif ajan olan glikokortikoidlerin enfeksiyöz hastalıklarda kullanımları paradoks gibi görünse de, pnömosistis karini pnömonisi, hemophilus influenza tip B menenjitisi gibi sınırlı sayıdaki spesifik enfeksiyonlarda kullanılmaktadır.

7. *Renal hastalıklar:* Nefrotik sendrom, lupus nefriti gibi ağır böbrek hastalıklarında kullanılır.

8. *Gastrointestinal sistem hastalıkları:* Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılır.

9. *Karaciğer hastalıkları:* Kronik aktif hepatit tedavisinde oldukça iyi sonuç verir. Prednizolon ve metil prednizolon tercih edilmelidir.

10. *Diğer hastalıklar:* Lösemi, lenfoma gibi malign hastalıklarda, çeşitli şok durumlarında, serebral ödem, serebrovasküler olay, spinal kord yaralanmalarında, akut polinörit, myotoni, toksik veya virütik ensefalit ve Gullian Barre gibi nörolojik hastalıklarda ve organ transplantasyonlarında kullanılmaktadır.

### Sık Kullanılan Glikokortikoid Preparatları ve Uygulama Şekilleri

**Hidrokortizon (Kortizol):** İnsandaki doğal glikokortikoidlerin en önemlisidir. GIS'den iyi absorbe edilir. Ağızdan alınımından sonra etkisi 12-14 saat devam eder. Kas içi (i.m.) enjeksiyon ve lokal olarak da uygulanabilir.

**Kortizon asetat:** Karaciğerde hızlı bir şekilde hidrokortizona dönüşerek etkinlik kazanır. Lokal uygulamada etkisizdir. Ağızdan alınarak (p.o.) ve i.m. enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

**Prednizon:** Karaciğerde prednizolona dönüşerek etkinlik kazanır. Tablet şeklinde p.o. uygulanır. Lokal uygulanmaz.

**Prednizolon:** Genellikle tablet şeklinde p.o. uygulanır. %0.25 ve 0.5'lik lokal uygulamaya özgü preparatları ve ampül formları da vardır.

**Prednizolon asetat:** Ağızdan uygulanır. Sudaki steril süspansiyonu i.m. veya eklem içi enjeksiyon uygulamalarında kullanılabilir.

**Metilprednizolon:** Steril süspansiyonu i.m. ve eklem içi enjeksiyon uygulamalarında kullanılabilir, tablet formu da vardır.

**Triamsinolon asetonid:** Oral formu yoktur. Sudaki steril süspansiyonu i.m veya eklem içine enjeksiyon yoluyla uygulanır. Lokal uygulama şekilleri de vardır.

**Deksametazon:** Plazma proteinlerine en az bağlanan glikokortikoiddir. Tablet, ampul ve damla formları vardır.

**Betametazon:** Yapı bakımından deksametazon'un stereoizomeridir. Tablet, ampul, flakon, krem ve losyon formları vardır.

**Fludrokortizon:** Güçlü Mk etkinlik göstermesi nedeniyle bu gruptaki ilaçlardan ayrılır. Tablet ve lokal uygulanan formları vardır.

**Beklometazon dipropiyonat:** Krem, losyon şeklinde lokal ve aerosol şeklinde inhalasyon formları vardır.

**Flinisolid:** İnhalasyon şeklinde kullanılabilir.

**Butesonid:** İnhalasyon ve topikal uygulanan formları vardır.

**Deflazakort:** 3. kuşak steroidlerin prototipi olan deflazakort, prednizonun oksazolin derivativesidir (12). Pek çok klinik çalışmada eşit antiinflamatuvar etkinlikle birlikte prednizon ve prednizolondan daha az yan etkilere neden olduğu bildirilmektedir. Eşdeğer dozlarda üriner Ca<sup>++</sup> ve hidroksiprolin atılımı gibi kemik resorpsiyonunun biyokimyasal göstergeçlerini daha az etkilemektedir (10). Prednizolon ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda kemik büyümesi ve mineralizasyon üzerinde daha

az yan etkiye neden olmasından dolayı çocuklarda daha fazla tercih edilmektedir. Ancak kan-beyin bariyerini göreceli olarak daha az geçmesi nedeniyle SLE'da MSS tutulumunda pek tercih edilmemektedir (11). Deflazakort'un karbohidrat ve lipid metabolizması üzerine daha az yan etkilere neden olduğu da bildirilmektedir. Ancak diğer kortikosteroidlerle tedavi eşdeğer dozları hakkında tereddütler vardır (1,2).

## KAYNAKLAR

1. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill. 1996: 1459-85.
2. Wilder RL. Corticosteroids. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997: 731-60.
3. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1997:2428-84
4. Kirwan JR. Systemic corticosteroids in rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby-Year Book. 1994: 8.11.1-6.
5. Behrens TW, Goodwin JS, Glucocorticoids. In: McCarty DJ, ed. Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991:604-621.
6. Krane S. Some molecular mechanisms of glucocorticoid action. Br J Rheumatol 1993; 32 (suppl 2):3-5
7. Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P, Gilbert RS, Herschman HR. In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270(3):1340-4.
8. Newton R, Kuitert LM, Slater DM, Adcock IM, Barnes PJ. Cytokine induction of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 mRNA is suppressed by glucocorticoids in human epithelial cells. Life Sci 1997;60(1):67-78.
9. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. Br J Rheumatol 1993; 32 (suppl 2): 11-4.
10. Kanis JA: Osteoporosis. London: Blackwell Healthcare Communications. 1997.
11. Melo-Gomes JA. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. J Rheumatol 1993; 20 (suppl 37): 35-9.
12. Fantini F. Future trends in pediatric rheumatology. J Rheumatol 1993; 20 (suppl 37): 49-53
13. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. N Engl J Med 1997; 337: 1285-92.
14. Rafter EF, Brock-Utne JG. Peri-operative steroid supplementation. Anaesthesia 1999; 54(5):507.
15. Taylor HG, Fowler PD, David MJ, Dawes PT. Intra-articular steroids: Confounder of clinical trials. Clin Rheumatol 1999; 10: 38-42.
16. Voltonen EJ. Clinical comparison of triamcinolonehexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. Scan J Rheumatol (suppl) 1981; 41: 1-7.
17. Denman AM: Antirheumatic drugs. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN eds. Oxford Textbook of Rheumatology. 1998: 581-608.
18. Casan P, Belda J. Glucocorticoids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin 2000; 114 : 694-5.