

## Glukokortikoid Tedavi Prensipleri

*Nuri KAMEL \**

Glukokortikoidler, 30 - 35 yıldır, bir çok hastalığın tedavisinde, major kemoterapötik ajan olmuşlardır. Ancak, bu ajanlar, dikkatli ve yerinde uygulandıkları takdirde hastalıkların tedavisinde büyük fayda sağlarlar. Bilinçsizce kullanılmaları ise, fayda yerine, kötü sonuçlara sebebiyet vermektedir. Özellikle halkın kendi başına, doktora danışmaksızın bu ajanları kullanması, problemi daha da büyütmektedir.

Şu halde, faydalanan kadar zararları da olabilen glukokortikoidler, tıbbın hemen her sahasında kullanılmaya endikasyonu bulunduğu için, gerek etki mekanizmaları, gerekse avantaj ve dezavantajları ve bu ajanlarla ilgili diğer hususlar hakkında her hekimin oldukça ayrıntılı bilgiye sahip olması gerekmektedir.

### GLUKOKORTİKÖİDLERİN BİYO KİMYA VE FARMAKOLOJİSİ

Glukokortikoidler sünenal bezinin korteks tabakasının orta bölümü olan "zona fasciculata"dan salgılanırlar. Prekürsör madde kolesteroldür. Bir takım ara kademelerden sonra hidrokortizon (kortizol) meydana gelir. Hidrokortizon kan dolaşımına geçtikten sonra % 95'i transkortin denilen bir taşıyıcı proteine bağlanır. Hidrokortizon bir çok dokuda özellikle karaciğerde süratle metabolize edilir. Az bir kısmı, değişmeksizin idrarla atılırken, geri kalanı metabolitlerine dönüşür; en önemli metabolite 17-hidroksikortikoidlerdir, az bir oranda da 17-ketosteroidlere dönüşürler.

Halihazırda, pratik tababette uygulanan glukokortikoid aktiviteye sahip çeşitli sentetik ajanlar vardır. Ancak, bunlar, kortizolden ve birbirlerinden plazmadaki yan hayat süreleri, nisbi glukokortikoid ve tuz tutucu (mineralokortikoid) etkileri yönünden farklılık gösterirler (Tablo 1).

Glukokortikoid preparasyonlar arasında kortizon ve hidrokortizon en yüksek mineralokortikoid etkiye sahip olduklarından, adrenal yetersizlikte yerine koy-

ma tedavisi olarak kullanılmaları dışında, uzun süre uygulamayı gerektiren koşullarda tercih edilen steroidler değildirler. Yan hayat süreleri uzun olan glukokortikoidlerin metabolik etkinlikleri daha fazladır. Ancak, o nispete de daha sık toksik etkiye sebep olurlar. Bu noktalara diğer bölümlerde tekrar ve ayrıntılı olarak değinilecektir.

### GLUKOKORTİKÖİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Glukokortikoidlere hücre ve doku cevabının, hepsi değilse bile çoğu, glukokortikoidlerin intraselüler sitoplazmik reseptöre bağlanmasıyla başlar. Bilahare, hormon-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine geçerek, nükleer proteine bağlanır. Nükleer dezoksiribonukleik asid (DNA) ile hormon-reseptör kompleksinin bir araya gelmesi, genetik olayları düzenler. Bu şekilde, haberci (messenger) ribonükleik asid (RNA), glukokortikoid etkinin meydana gelmesi için sorumlu olduğu düşünülen proteinlerin oluşumunda gerekli bilgiyi verir. Çeşitli dokulardaki steroid reseptör yoğunluğu ve glukokortikoidlerin terapötik etkinlik derecesi arasında doğrudan bir ilişki şimdiye kadar gözlenmemişse de, reseptörler, klinik yönden bazı noktalarda önem arzederler. Örneğin, steroid tedavisine duyarsızlığın olduğu bazı vakalarda reseptör defektleri olduğu tesbit edilmiştir. Bu durum özellikle akut lenfoblastik lösemisi olan bazı kişilerde gözlenmiştir.

Glukokortikoidlerin reseptöre bağlanmasından sonra meydana gelen glukokortikoid etkileri hayli kompleks ve çok yönlüdür. Glukokortikoidler en sık olarak antiinflamatuvar ve immün süpressif (immün sistemi baskılayıcı) etkileri nedeniyle kullanılırlar. Daha az sıklıkla, değişik sebeplere bağlı meydana gelen hipotansif koşullarda olduğu gibi, kardiyovasküler sistemi stabilize edici etkilerinden de faydalanılır. Ancak, bu etkileri hakkındaki bilgi daha az kesindir. Klinik şokta glukokortikoidlerin muhtemel faydalı etkilerinin, ya kapiller yatak üzerindeki vaza-

\* Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi

konstriktör tesirleri veya alfa-adrenerjik ajanların etkilerinin potansiyalizasyonu yoluyla meydana geldiği düşünülür. Ancak, normal kişilerde ve şoktaki hastalarda, bu ajanların total periferik damar direncini azaltmaları, bu açıklamaya bir paradoks teşkil eder. Ayrıca, glukokortikoidlerin, kalp debisinin düşük olduğu bazı sendromlarda etkili vazodilatörler olarak kullandıkları da bilinmektedir. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin kapiller yatağın bir kısmında selektif<sup>®</sup> vazokonstriktör. diğer bölümlerinde ise, diktatör olmaları muhtemeldir. Şoktaki faydalı etkilerini izah için, kardiyak kontraktilite ve debiyi artırdıkları, kapiller duvar bütünlüğünü sağladıkları ve doku yıkımını önledikleri de ileri sürülmüştür.

**Tablo 1**  
**Sıklıkla Kullanılan Glukokortikoid**  
**Preparasyonlarının Özellikleri**

Glukokortikoid Ajan	Glukokortikoid aktivite	Mineralokortikoid aktivite	Plazma yeri Hayat süresi (dakika)
Hidrokortizon (kortizo!)	1	1	90
Kortizon	0,7	0,7	30
Prednison	4	0,7	«0
Prednizolon	4	0,7	200
Metilprednizolon	5	0	180
Triamsinolon	3	0	300
Dekzametazon	50	0	200

Glukokortikoidlerin özellikle kullanıldığı diğer bir koşul, beyin ödemidir. Steroidlerin bu patolojideki kesin etki mekanizmaları belli değildir. Bununla birlikte, buradaki etkileri, muhtemelen, dokudaki sodyum miktarını azaltmaları ile ilgilidir.

Glukokortikoidler, D vitamini intoksikasyonu, sarkoidozis ve bazı neoplazmların seyri sırasında görülen hiperkalseminin tedavisinde de kullanılırlar. Etki mekanizmaları iyi bilinmemektedir; Glukokortikoidlerin, muhtemelen, kalsiyum emilimini azaltmaları söz konusudur.

Glukosteroidlerin anti-inflamatuvar ve immün baskılayıcı etkilerinin nasıl meydana geldiği de çok karışıktır. Glukokortikoidler verilmelerinden 4-6 saat sonra süratli fakat geçici lenfositopeni ve monositopeniye sebep olurlar. Bu etkilerinde, söz konusu hücrelerin tahribi söz konusu olmayıp, bir redistribisyon (yeten dağılım) söz konusudur. Yani, bu hücreler, kan lolaşımından steroidlerin etkisiyle diğer bir lenfoid

kompartımana geçerler. Böylece, hücrelerin, inflamatuvar ve immün olayların meydana geldiği yerlere ulaşımı gecikir. Steroidlerin sebep olduğu lenfopenide timus kökenli lenfositler, kemik iliği kökenli B-lenfositlere nazaran daha çok etkilenirler. Diğer taraftan, steroidler, olgun nötrofillerin kemik iliği deponundan kan dolaşımına mobilizasyonunu sağlayarak bu hücrelerin dolaşımdaki yarı hayat sürelerini artırırlar. Nötrofiti meydana gelmesine rağmen, nötrofillerin inflamatuvar ve diğer ekstrasvasküler yerlere göçlerini bloke ederler. Bir diğer etkileri de, derin eozinopeniye sebep olmalarıdır.

İnflamatuvar ve immünolojik yönden olgun hücrelerin dağılımı ve sirkülatuvar kinetiklerini etkilemelerinden başka, glukokortikoidler, bu hücrelerin fonksiyonel kapasiteleri üzerine doğrudan etki yapabilirler. Bunlar arasında, hücre aktivasyonuna, proliferasyonuna ve farklılaşmasına, hücre ürünlerinin meydana gelmesi ve salınmasına, inflamasyon ve immün reaksiyon mediatörlerinin seviyelerine ve bu mediatörlere hücre cevabına, fagositoz ve diğer bazı olaylara etkileri sayılabilir. Ancak, çeşitli hücre tipleri, steroidlerin bu etkilerinden bazısına selektif olarak hassas iken, diğer etkilerine dirençli olabilir. Hatta, aynı hücrede dahi, hücrenin aktivasyon safhasına dayanarak cevap farklı olabilir. Bir hücrenin fonksiyonel kapasitesine, glukokortikoidlerin etkisinin olabilmesi için, bu ajanların, hücre mobilizasyonuna olan etkisine nazaran, daha büyük hormon konsantrasyonu gerekmektedir.

Antikor ve immün kompleksin aracılık ettiği çok sayıda hastalık, glukokortikoidler ile tedavi edilmelerine rağmen, antikor meydana getiren hücreler (B lenfositler ve plazma hücreleri) bu ajanların baskılayıcı etkilerine nispeten dirençlidirler. Aslında, B hücrelerinden ve onlardan meydana gelen hücrelerden antikor yapımını engellemek için son derece yüksek dozlarda glukokortikoid gerekmektedir. Bu tip hastalıklarda, steroidlerin faydalı etkileri, muhtemelen, antikorun bağlanması veya immün komplekslerin birikimini takiben inflamatuvar cevaba olan etkileriyle dolaylı olarak meydana gelmektedir.

Glukokortikoidler astım ve erken hipersensitiviteyle ilgili allerjik reaksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Faydaları için kesin mekanizma belli değildir. Eozinofillerin, astım ve allerjide rolü belli olmadığı için glukokortikoidlerin eozinopeni yapmalarının ne dereceye kadar etkili olduğu bilinmemektedir.

#### GLUKOKORTİKÖİDLER İLE HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Birbirinden oldukça farklı sebep ve fizyopatolojik mekanizmalarla meydana gelen çok sayıda hasta-

lık glukokortikoidlerle tedavi edilir. Adrenal yetersizlikte, sadece yerine koyma tedavisi olarak fizyolojik dozlarda uygulandıktan gibi, şüpheli olarak veya kesinlikle inflamatuvar veya immünolojik olduğu bilinen hastalıklarda farmakolojik miktarlarda da kullanılırlar. İkinci grupta, bağ dokusu hastalıklarından sistemik lupus eritematozus, dermatomyositis, romatik ateş, polimyozitis ve kombine bağ dokusu hastalıkları, bazı vaskulitler, idyopatik nefrotik sendrom, şiddetli astım, çeşitli hipersensitivite ve allerjik reaksiyonlar, organ transplantasyon reaksiyonunun profilaksi ve tedavisi, sarkoidoz gibi non-enfeksiyöz granulamatöz hastalıklar, otoimmün hemolitik anemi ve immünolojik olarak meydana gelen sitopeniler, dermatolojik ve oftalmolojik çeşitli rahatsızlıklar ve diğer bazı hastalıklar vardır. Septik şok ve beyin ödeminde, antitüberkülotik ajanlarla tüberküloz menenjit vakalarında daha az kanıtlanmış etkilerine dayanılarak uygulanırlar.

#### GLUKOKORTİKÖİD TERAPÖTİK REJİMLERİNİN SEÇİMİ

Doktor açısından glukokortikoidlerin etkili olup olmayacağı değil, özel bir hastalığın belirli bir safhasında hangi terapötik rejimin daha uygun olduğu önemlidir. Çünkü birinci husus, doktor tarafından genellikle iyi bilinir. Son derece çok sayıda glukokortikoid terapötik rejimi vardır. Seçimi kolaylaştırmak için muayyen kaidelere dikkat edilmelidir. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1— Hastalık glukokortikoidlere müracat edecek kadar ciddimidir?

2— Glukokortikoidler hastalığın tedavisinde uzun süre kullanılın alımıdır?

3— Steroidler uzun süre kullanılırlarsa, hastada diabetes mellitus, peptik ülser, psikişik rahatsızlıklar, osteoporoz, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyon gibi steroid kullanılmasına nisbi veya mutlak kontrendikasyon teşkil edecek bir koşul var mıdır?

Eğer bu koşullar varsa, nonsteroidal ajanlarla tedavi veya steroid tedavi rejiminin modifikasyonu (gün aşırı steroid tedavisi) gibi steroid yan etkilerini azaltıcı tedbirler düşünülmelidir.

#### LOKAL TEDAVİ

Bazı klinik koşullarda, lokal tedavi sistemik tedaviye göre, muayyen bir yerde çok daha iyi steroid yoğunluğu sağlar. Örneğin, kontak dermatit gibi dermatolojik rahatsızlıklar lokalize ise, lokal steroid uygulanabilir. Ancak, bu rahatsızlıkların yaygın olduğu koşullarda uygulanan glukokortikoidler

sistemik etkiye sebebiyet verebilirler. Lokal kullanıldıkları diğer koşullar, konjunktival ve rektal uygulamadır. Ancak, rektal uygulamada da sistemik emilim sıklıkla görülebilmektedir.

Bir diğer lokal uygulama şekli de, astımda aerosol steroidlerin inhalasyonudur. Bu şekilde, sistemik uygulanan steroid miktarında azalma mümkün olabilmektedir.

#### KULLANILAN AJANIN TİPİ

Bir steroid ajanın seçiminde birkaç faktör dikkate alınmalıdır. Mineralokortikoid aktivitesi az veya hiç olmayan bir glukosteroid, tuz-tutucu yan etkileri sakınmak için birçok koşul da tercih edilir. Hidrokortizon en yüksek mineralokortikoid aktiviteye sahip glukokortikoidtir (Türkiye'de mevcut değildir). Bu sebepten, adrenal kortikal yetersizlikte yerine koyma tedavisinde en faydalı olanıdır. Günlük optimal dozu 15 - 30 mg'dır. Sık kullanılan glukokortikoidlerden dekzametazon ve a-metilprednizolon çok az mineralokortikoid aktiviteye sahip iken, prednizon ve prednizolon, hidrokortizondan, anlamli şekilde daha az tuz tutucu etki yaparlar.

Sentetik glukokortikoidlerin keşfinden buyana potent ve uzun etkili, fakat nispeten nontoksik olan ajanları geliştirmeye büyük gayret sarfedilmişse de, maalesef, bu koşulların hepsini karşılayan bir glukokortikoid mevcut değildir. Çünkü, glukokortikoidlerin yan hayat süreleri uzadıkça, zararlı etkileri de o oranda artmaktadır. Örneğin, dekzametazon daha sık kullanılan prednizondan daha uzun etkili ve potensiyolmasına rağmen önemli yan etkiler neden olabilir. Aslında, antiinflamatuvar veya immünosupressif etki açısından remisyon sağlamak ve devam ettirmek için, yan hayat süresi uzun olan bir ajanın muayyen bir süre ve gün boyunca sık aralıklarla kullanılması arzu edilirse de, böyle bir rejimin yan etkileri bunu engellemektedir. Bu sebepten, konnektif doku rahatsızlıkları gibi kronik haktalık koşullarında, prednizon gibi kısa etkili bir steroidi her sabah veya gün aşırı tek dozda kullanmak daha uygundur. O halde, dekzametazon gibi uzun etkili ve potent steroidler için kullanılma endikasyonu nedir? Hiç bir mutlak endikasyon yoksa da, bu tip glukokortikoidler, genellikle beyin ödeminde olduğu gibi, potent glukosteroidlerin, daimi olarak yüksek konsantrasyonlarının arzu edildiği klinik koşullarda tercih edilmeleri gereken steroidler olarak düşünülür.

#### GLUKOKORTİKÖİD UYGULAMASININ DOZU VE DOZ ARALIKLARI

##### Kısa süreli tedavi rejimleri

Glukokortikoidlerin, intermitan uygulandığı sık

rastlanılan ve nispeten hafif hastalıklara örnek olarak dermatitler verilebilir. Hastalara genellikle 2-3 gün için, örneğin 60 mg prednizon verilir ve bir kaç günlük sürelerde 10 mg miktarlarda ilacın dozu süratle düşürülerek tedavi kesilir. Doz pek büyük olmadığından ve süre kısa olduğundan, hipofiz-adrenai ekseninin supresyonu veya steroid tedavisinin diğer yan etkileri ile ilgili tehlike pek mühim değildir. Prednizonun hafif sodyum tutucu etkisi birçok koşulda önemli bir faktör değildir. Beyin ödemi, kısa süreler için, steroid kullanılan diğer bir koşuldur. Diğer taraftan, glukokortikoidlerin kısa süreler için masif dozlarda uygulanmasının gerektiği bazı rahatsızlıklar da vardır. Bunlardan ikisi, organ rejeksiyonu ve septik şokun tedavisidir. Böyle koşullarda, önce 3-5 gün süre ile yanlanma ömrü uzun ve potent olan bir steroid günde birkaç gr. verilir. Sonra, yanlanma ömrü kısa olan prednizondan 60-100 mg uygulanarak tedaviye devam edilir.

### Uzun Süreli Günlük Glukokortikoid Tedavisi

İltihabi ve immünolojik olarak meydana gelecek hastalıklar için sıklıkla uygulanan rejim yarı hayat süresi kısa olan prednizonun ya sabah tek dozda veya gün boyunca bölünmüş dozlarda verilmesidir. Glukokortikoidlerin belirli miktardan tek doz yerine bölünmüş olarak verildiği zaman, inflamatuvar ve immüno-supresif tesir yönünden daha etkilidir. Ancak, bu tedavi ile gerek hipofiz-adrenai ekseninin baskılanması, gerekse diğer yan etkiler daha sıklıkla görülür. İdeal olarak, kısa etkili bir ajan, steroidlerin günlük salınma şekline benzer tarzda verilmelidir. Yani, ilaç dozunun 3'de 2'sinin sabah, geri kalanının öğleden sonra verilmesi uygun olur. Bu şekilde hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgısının inhibisyonu daha az olmaktadır.

Her ne şekilde verilirse verilsin, bölünmüş dozlarda verilen glukokortikoid tedavi rejimleri steroidlerin yan etkilerine sebep olmaktadır. Hatta, 15-20 mg'lik nispeten düşük miktarlarda prednizonun, her gün tek dozda verilmesi dahi, dokularda toksik etkilere ve hipofiz-adrenai ekseninin baskılanmasına sebebiyet vermektedir. Glukokortikoid tedavisine ait komplikasyonların çoğu doz, dozlar arasındaki zaman aralığına ve uygulanma süresine ilgili olduğundan, glukokortikoid tedaviyi başlatmakta veya devam ettirmekte önemli bir prensip, belirli bir hastalığın aktivitesini kontrol etmek için en kısa sürede ve en uygun doz aralıklarında bu ajanları verdikten sonra daha az toksik bir tedavi rejimine geçmek olacaktır.

Glukokortikoidler ile tedavi edilen hastalıklar hetorejen ve değişik şiddette olduğundan, bu ajanların uygulanmasında, kesin kaideler koymak son

derece güçtür. Bununla birlikte, genel ve fleksibl bazı prensiplerden faydalanılabilir, örneğin, bir hastada oldukça aktif inflamatuvar veya hipersensitivite rahatsızlığı varsa, üç bölünmüş dozda, günde kg. basma en az bir mg'lik dozda prednizon ile tedaviye başlanmalıdır. Uzun zaman sürecinde uygulandığı takdirde, böyle bir tedavi rejimi potansiyel olarak toksik olabilir de, hastalığı remisyona sokmak için gereklidir. Daha az etkili bir tedavi rejimiyle tedaviye başlamak hastalığı kontrol altına alamadığı gibi üstelik hastayı bu tedavi rejiminin yan etkilerine maruz bırakabilir.

Remisyonu sağlamak için gerekli, bölünmüş olarak uygulanan tedavi rejiminin süresi hastaya ve hastalığa göre değişir. Bir kere objektif ve sübjektif klinik remisyon meydana geldimi bölünmüş dozlarda uygulanan tedavi rejimi yerine, aynı miktar ilacın günlük tek dozda uygulanmasına geçilir. Eğer, remisyon devam ediyorsa, hastalığın alevlenmesini yansıtan belirtiler ve hipofiz-adrenai ekseninin baskılanması yönünden dikkatli gözetim altında günlük doz tedricen azaltılabilir. Doz azaltma, remisyonu sağlayabilen en küçük miktara ulaşıncaya veya ilaç bırakılıncaya kadar devam eder. Bağ dokusu hastalıklarında steroid yapısında olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve astımda "disodiumcromoglycate" veya aerosollü steroidler gibi diğer ajanlarla destekleyici tedavi ekseriyetle glukokortikoid dozunu azaltmayı kolaylaştırır.

### Günaşırı Glukokortikoid Tedavi

Bir çok inflamatuvar hastalık günaşırı glukokortikoid tedavisiyle remisyonda devam ettirilebilir. Ancak, temporal arteritis ve aktif bağ dokusu hastalıkları buna bir istisna olabilir. Gün aşan glukokortikoid tedavisinin avantajını, regüler aralıklarda (48 saatte bir) kısa etkili bir steroidi vererek hastalığın baskılanması ve aynı zamanda günKik tek doz veya özellikle bölünmüş doz tedavi rejimleriyle birlikte olan yan etkilerin sakınılması teşkil eder. İlaç, normal organizmada olduğu gibi zaten yüksek endojen kortizol seviyesine bağlı maksimal ACTH süpresyonunun meydana geldiği bir zamanda, yani, sabah tek dozda uygulanır. Akşam, verilen ilaç artık kan dolaşımında mevcut olmadığından, hipofizden ACTH salgılanması, diğer taraftan, ilacın verilmediği ertesi gün salgılanan ACTH sayesinde adrenal bezden kortizol yapımı ve salgılanması mümkün olabilecektir. Bu şekilde ekzojen steroidin verilmediği gün, endojen kaynaklı kortizol, hastanın homeostatik fonksiyonunu devam ettirecektir.

Bununla birlikte, 48 saatlik zaman aralıklarıyla uygulanan glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar ve immüno-supresif etkiyi devam ettirebilmeleri daima mümkün değildir. Ancak, hastalık süreci diğer uy-

gulama yöntemleriyle yeterli şekilde baskılandıktan sonra böyle bir metod ile tekrar alevlenmeyi önlemek ve hastalığı remisyonunda devam ettirmek söz konusu olabilir.

Günlük rejimden gün aşırı rejime geçmenin kesin kaidesi yoktur. Sıklıkla yapılan iki yanlış uygulamadan biri, gün aşırı tedavi rejimine süratli geçiş, diğeri de gün aşırı uygulanacak ilacı kafi miktarda vermemektir. Bununla birlikte şöyle bir metod genellikle başarılı olmaktadır. Eğer hasta günlük bölünmüş doz rejiminde ise, önce, günlük sabah tek doza başlanır. Sonra, örneğin, günde 100 mg prednizon alan bir hastada, günlük doz önce tedrici olarak 40-50 mg'a düşündür. Bilahare, gün aşırı rejime geçilerek, doz iki katına yani 80-100 mg'a arttırılır. Sonra, gün aşırı verilen miktar 20 mg oluncaya kadar bir kaç günlük aralıklarla ilaç dozu günde 5-10 mg azaltılır. Takiben 4-6 hafta kadar, ilacın miktan günde 2.5 mg kadar düşürülmelidir. Gün aşırı rejim de, ilaç miktarının azaltılma süresi hastalar arasında hayli değişkenlik gösterir ve şu faktörlere bağlıdır:

1. Altta yatan hastalığa
2. Hastanın günlük steroid tedavisini aldığı süreye
3. Hastanın ilacın dozunu düşürme sürecini tolere edebilme kapasitesine.

#### ACTH VE GLUKOKORTİKOIDLER

Çeşitli hastalıklara tedavilerinde ACTH veya glukokortikoidlerin nisbi üstünlükleri sıklıkla tartışma konusu olmuştur. Ancak, herhangi bir hastalığın tedavisinde, ACTH'nın glukokortikoidlere üstün olduğunu gösteren inandırıcı bir delil yoktur. Ayrıca glukokortikoidler şu sebeplerden ACTH'a tercih edilir.

1. ACTH enjeksiyon, glukokortikoidler genellikle ağız yoluyla uygulanırlar.
2. ACTH'nın etkisi böbreküstü bezinden kortizol salgısına dayanır. Örneğin, muayyen miktarda bir ACTH ile böbrek üstü bezinden salgılanan kortizol miktan hastadan hastaya değişiklik gösterir.
3. ACTH, sürrenal korteksinde androjen ve mineralokortikoid salgılanmasına ve arzu edilmeyen etkilere sebebiyet verebilir.
4. ACTH hiperpigmentasyona neden olabilir.

#### HİPOFİZ-ADRENAL (HPA) EKSEN SUPRESYONUNA YAKLAŞIM

Glukokortikoidler ile tedavide en çok tartışılan

konulardan biri, steroidler ne kadar süreyle verildiği takdirde, HPA eksen supresyonunun meydana geleceğidir. Bununla ilgili diğer bir konu da, HPA eksen supresyonunun ne kadar sürdüğüdür. Klinik olarak anlamlı HPA eksen supresyonuna sebep olan en kısa tedavi süresi veya en küçük dozu bilmek kesinlikle mümkün değildir. Bu sebepten yaklaşık rakamlar verilecektir.

Bir haftadan daha fazla 30 mg prednizona eş değer miktarda glukokortikoid alan hastalarda HPA eksen baskılanmasının meydana geldiği kabul edilir. Ancak, şiddetli stres koşulları hariç bu durum asemptomatik olabilir. Uzun bir süre yüksek dozda glukokortikoid alan hastalarda, strese normal hormonal cevap olmayacağından, yaklaşık bir yıl kadar, majör stres koşullarında glukokortikoid tedavisi gerekebilir. Örneğin, cerrahi müdahalelere tabi tutulan hastalar, cerrahi müdahalenin yapıldığı gün 4-6 saatte bir 100 mg hidrokortizon veya eş değer bir steroidi parenteral almalı ve bu tedavi, ameliyatı takiben, tedricen azaltılan miktarlarda yaklaşık 10 - 14 gün arasında devam etmelidir.

Glukokortikoid tedavisi almakta olan veya yeni bırakmış olan bir hastada, HPA ekseninin bütünlüğünü tayin etmek için standart ACTH testi uygulamak gereklidir. Normalde, İ.M. üç gün süre ile 24 saatte bir zerk edilen ACTH'a cevap olarak böbrek üstü bezi kortizol salgısını 1-1,5 misli arttırmalıdır.

Glukokortikoid tedavi kesildikten sonra HPA eksen fonksiyonunun tekrar kazanılması hastalar arasında hayli değişkenlik gösteren tedrici bir olaydır. Bu olayı hızlandıran iyi bir yöntem bulunamamıştır. Hipotalamo-hipofizer fonksiyon, adrenokortikal fonksiyondan önce normale döner. Ekzojen ACTH'nın, HPA eksen fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırdığı gösterilememiştir. Steroid tedavisini kesmeden önce gün aşırı steroid tedavisine başlamak, genellikle daha az semptomatik bir iyileşme sağlarsa da, olayı hızlandırmaz. Steroidlerin kesilmesiyle ilgili olan tablonun, glukosteroidlerin tedavi için kullanıldığı hastalığın semptomlarını taklit edebildiği unutulmamalıdır. HPA eksen supresyonu belirtileri olan bir hastada, steroid tedavisine tekrar başlanılmalı ve ilaç daha tedrici olarak kesilmelidir.

#### STEROİD KESİLMESİNİN BELİRTİLERİ

Glukosteroidlerin kesilmesi, adrenal supresyonun gerek subjektif gerekse objektif belirtileriyle sonuçlanabilir. Belirtiler arasında yorgunluk, adale zafiyeti, iştahsızlık, bulantı, ateş, eklem ağrıları, postural hipotansiyon, hipoglisemi, kilo kaybı ve ciltte deskuamasyon sayılabilir. Ancak, biraz önce değinildiği

gibi, şahıstaki hastalığın aynı belirtilere sebebiyet verebileceği hatırdan çıkarılmamalıdır. Bazen de, hastada glukokortikoidlere fiziki veya psikolojik bağımlılığın gelişmesi aynı tabloyu yaratabilir. Psikolojik bağımlılıkta, psikoterapi faydalıdır; fiziki bağımlılık ise, HPA ekseninin normal görev yapması hallerinde dahi görülebilir. Çünkü, organizma daha önceki yüksek glukokortikoid düzeylerine alışmıştır. Böyle koşullarda, kısa süreli steroid tedavisine başlamak ve tedrici bir şekilde ilacı kesmek uygundur.

Tablo 2

### ***Glukokortikoidle Tedavinin Yan Etkileri***

Merkezi sinir sistemi	Yalancı beyin tümörü tablosu Psikiyatrik rahatsızlıklar
Kas adele ve iskelet sistemi	Osteoporoz Aseptik kemik nekrozu Miyopati
Göz	Glokom Katarakt
Sindirim Sistemi	Peptik Ülser Bağırsak delinmesi Pankreatit
Kardiyovasküler sistem ile su ve elektrolit metabolizması	Hipertansiyon Sodyum ve sıvı birikimi Hipokalemik alkaloz
Hipersensitivite reaksiyonları	Dr tik er Anafilaksi
Endokrin sistem	HPA eksen süpresyonu Sek önder amenore
Metabolik	Hiperglisemi ve diabetes mellitusa predispozisyon Nonketotik hiperozmolar sendrom Hiperlip oproteinemi Gövdesele şişmanlık Karaciğer yağlanması
Fibroblasların inhibisyonu	Yara iyileşmesinde gecikme Cilt altı doku atrofisi (verjetür, purpura, ekimoz)
Organizma defans mekanizmalarının baskılanması	İmmünosüpresyon, anerji Fagosit kinetik ve fonksiyonlarına inhibitör etkiler İnfeksiyon sıklığında artma

### **GLUKOKORTİKÖİD TEDAVİNİN KOMPLİKASYONLARJ**

Glukokortikoid tedavinin hastaya, tedavi sürecine, uygulanma miktarına ve tedavi şemasına ilgili olan çeşitli komplikasyonlar vardır. Bunlar, Tablo II de gösterilmiştir.

Bilinmesi gereken önemli bir nokta, glukokortikoidlerin fötüs için teratojenik olmamalarıdır. Ancak, gebelik esnasında ve süt verme süresince steroid alan annelerin çocukları adrenal yetersizlik yönünden takip edilmelidir.

Tablo 3

### ***Glukokortikoid Uygulanmasının Düşünüldüğü Koşullarda dikkat edilmesi gereken hususlar***

1. Şahıstaki hastalık ne derece ciddidir?
2. Glukokortikoid tedavinin ne kadar süreyle devam edilmesi düşünülmektedir?
3. Tedavinin amacı nedir?
  - a- Sübjektif iyilik sağlamak
  - b- Hastalığın belirti ve bulgularını etkili bir şekilde baskılamak
4. Hastada steroid tedavisinin yan etkilerine predispozisyon yaratan bir durum var mıdır?
 

Hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık  
Peptik ülser, gastrit veya özefajit  
Osteoporoz  
Diabetes mellitus  
Tüberküloz veya diğer enfeksiyonlar  
Psikolojik rahatsızlıklar  
Diğer hususlar
5. Hangi adrenal preparasyonu tercih edilmelidir?
6. Tedavi şeması
 

Günlük bölünmüş doz steroid tedavisi  
Gün aşın steroid tedavisi
7. Yan etkileri azaltmak için kullanılan ek tedbirler (non-steroidal ajanlar ve lokal-steroid)
8. Glukokortikoid tedaviyi kesmek için nasıl bir yöntem uygulanmalıdır?

## KAYNAKLAR

1. Fauci A S : Glucosteroid therapy. In textbook of medicine. Wyngaarden J B and Smith L H (Editors) W.B. Saunders Company London pp: 86—91, 1982.
2. Kolođlu S K, Erdođan G, Uzunalimođlu A, Karne! N. Kolođlu I. B. "Cushingoid" sendromda biyolojik tablo ve geliřim. A.D. Tıp Fak. Mec. 34 (1): 11, 1981.
3. Lauler D p, Willams G H and Thorn G W. Diseases of ten adrenal cortex: In Harrison's Principles of internal medicine. Wintrobe M et al (Editors) Mc Graw Hill Book Company pp: 477-518, 1970.
4. Liddie G W. The adrenals. : In textbook of Endocrinology. Willams R H (Editor) WJB. Saunders Company pp:249 -292, 1981.