

## FİZİKSEL TIP

### ÇOCUKLUK ÇAĞI HASTALIKLARINDA ORAL PREDNİZOLON TEDAVİSİ İLE OLUŞAN YAN ETKİLER

#### SIDE EFFECTS OF ORAL PREDNISOLONE TREATMENT IN CHILDHOOD DISEASES

Deniz Tanrıverdi YÜKSEL MD\*, Ülker ERTAN MD\*, Ahmet Yağmur BAŞ MD\*, Mutlu YÜKSEK MD\*

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

#### ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde Mart 1998-Haziran 2000 tarihleri arasında oral prednizolon tedavisi başlanan 52 olgu (25 kız, 27 erkek, ort.yaş:11yıl) oral glukokortikoid kullanımı ile oluşabilecek yan etkiler açısından incelenmiştir. Oral glukokortikoid tedavisi alan hastaların %92,4'ünde steroide bağlı oluşabilecek yan etkilerin geliştiği ve en çok tedavinin 2-4.haftasında bu yan etkilerin gözlemlendiği tespit edildi. Görülme sıklığı sırasına göre: Cushingoid yapı, lökositoz, göz içi basıncı artışı, hipertansiyon, psikiyatrik komplikasyonlar, osteoporoz, dermatolojik komplikasyonlar, enfeksiyon riskinde artış, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hepatomegali, hiperglisemi, gastrointestinal bozukluk literatürle uyumlu oranlarda tespit edildi. Sonuç olarak, oral glukokortikoid kullanımı ile oluşabilecek yan etkilerin neler olduğu, nelerden etkilendiği ve ne zaman meydana geleceğini bilerek hastaların buna göre düzenli kontrollerinin sağlanması ve uygun destekleyici tedavilerle yan etkilerin en aza indirgenmesi mümkündür.

**Anahtar kelimeler:** Oral glukokortikoid tedavisi, yan etki, çocukluk çağı.

**SUMMARY:** In this study between March 1998-June 2000, 52 patients (25 female, 27 male, average age:11year) evaluated for side effects of oral glucocorticoids. Oral prednisolone taking patients had %92,4 side effects those developed especially between 2-4. weeks. The most common side effects were orderly: Cushingoid habitus, leukocytosis, intraocular pressure increase, hypertension, psychiatric reactions, osteoporosis, dermatologic complications, increased incidence of infections, liver functions changes, hepatomegaly, hyperglycemia, gastrointestinal disorder those are corelated with literature. In conclusion; If we know what are the side effects of glucocorticoids, which factors have influence on them and when do they happen, with regular controlles and proper supportive medications the side effects of them could be minimized.

**Key words:** Oral glucocorticoid therapy, side effects, childhood.

#### GİRİŞ

Kortikosteroidler, çok etkili bir antiinflamatuvar ve immünsupresif ajan olarak geniş bir kronik hastalık spektrumunda kullanılmaktadırlar. Yararlarının yanısıra bir çok yan etkisinin de olduğu bilinmektedir (1,2,3). Bu yan etkiler; cushingoid habitus, hipertansiyon, osteoporoz ve spontan kemik fraktürleri, intraoküler basıncı artışı, katarakt, aseptik kemik nekrozu, miyopati, enfeksiyon riskinde artış, psikiyatrik komplikasyonlar, dermatolojik komplikasyonlar, büyüme gelişme geriliği, hiperglisemi ve diyabet, metabolik ve hematolojik bozukluklar, gastrointestinal yan etkiler (peptik ülser, pankreatit, karaciğerde yağlı infiltrasyon, intestinal perforasyon), santral sinir sistemi komplikasyonları (pseudotümör serebri, konvülsiyon eşliğinde düşüş) ve adrenal supresyon olarak bildirilmiştir (1,4,5,6,7). Bu çalışmada, oral prednizolon tedavisi alan 52 pediatrik hastada kortikosteroid kullanımına bağlı oluşan yan etkilerin ge-

lişme insidansı, bu yan etkilerin neler olduğu ve nelerden etkilendiği araştırılmıştır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 1998-Haziran 2000 tarihleri arasında pediatri servisinde yatarak ağızdan prednizolon tedavisi başlanan, 3-17 yaş arası (ort.yaş: 11yıl) 25 kız, 27 erkek, toplam 52 hasta değerlendirildi. Hastaların 16'sı juvenil romatoid artrit (JRA) (17), 28'i Romatizmal kardit (AER-K) (19), 3'ü Otoimmün Hepatit (OIH) (23), 2'si Dermatomiyozit (DM) (26) ve diğerleri olarak adlandırılan iki hasta vaskülit (32) tanısını aldı. Tüm hastalara başlangıçta 2mg/kg/gün (60mg/gün maksimum)'dan oral prednizolon tedavisi, günde dört eşit doza bölünerek verildi. 2mg/kg/gün başlangıç tedavisi en az iki, en çok sekiz hafta kullanıldı. Bu tedaviye kademeli olarak dozun azaltılması şeklinde devam edilerek minimum 0,3mg/kg/gün doza kadar inildi. Hastalığın yeniden aktivasyon kazandığı durumlarda doz

yeniden maksimuma çıktı. Tedavi süresi en kısa dört hafta, en uzun oniki ay idi. Remisyona giren hastalarda haftalık %25'lik doz azaltılması suretiyle tedaviye son verildi. Steroid dozu ve süresi; 0-2 hafta, 2-4 hafta, 4-6 hafta, 6-8 hafta, 2-4 ay, 4-6 ay, 6-12 ay olacak biçimde zaman dilimlerine denk düşen kg'a toplam doz olarak hesaplandı ve yan etkiler bu zaman dilimlerine göre kaydedildi. Prednizolon tedavisi sırasında ilacın alımından yarım saat önce proflaktik olarak her hastaya anti-asit preparatlar kullanıldı ve hastaların diyetlerinin tuzsuz olmasına özen gösterildi. Yatarak tedavi alan hastalardan her hafta hemogram, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ve açlık kan şekeri için kan örnekleri sabah saat 08.00-09.00 arasında alınarak değerlendirildi (42). Günlük düzenli fizik muayeneleri yapılan hastaların günde en az dört kez arteriyel kan basınçları ölçüldü. Kan basıncının yaşa ve cinsiyete göre 90 persentilin üzerinde saptanması, yüksek kan basıncı olarak değerlendirildi (35). Hastaların tanı öncesi ve tedavinin yaklaşık ikinci haftasında göz muayeneleri yapıldı. Uzun süreli tedavi alan hastalara ise altı ayda bir rutin göz muayenesi yapıldı ve Mentor firmasının Tonopen cihazı ile yapılan göz içi basıncı ölçümlerinde 21mmHg ve üstündeki değerler yüksek kabul edilerek göz içi basıncı artmış olarak değerlendirildi (14). Tedavinin 2.,4. ve 6. ayında direk kemik grafileri ve yılda bir kez kemik mineral dansitometrisi istendi. Konvansiyonel röntgen grafilerinde %30'dan fazla kemik kitle-sindeki azalma olan hastalar ve yılda bir yapılan dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile lomber vertebra kemik mineral dansitesi T-skoru: -2,5'un altında olanlar osteoporoz olarak değerlendirildi (22,24). İstatistiksel Analiz: Her hasta için birden fazla yan etki söz konusu olduğundan ve çapraz tablolarda hücrelere düşen gözlem sayısı beklenenden az olduğu (%20'den fazla) için Chi-kare Testi anlamlı bulunmayıp yüzde-ler üstünden değerlendirme yapıldı (SPSS-7,5 Application Guide).

## BULGULAR

Oral Prednizolon kullanan 52 hastadan sadece dört tanesinde (%7,6) hiçbir yan etki gözlenmedi. Diğer 48 hastada toplam 149 yan etki gözlemlendi, bu yan etkilerin 37 tanesi cushingoid yapı (%71), 19 tanesi göz içi basınç artışı (%36,5), 35 tanesi lökositoz (%67,3), 10 tanesi psikiyatrik komplikasyonlar (%19), 12 tanesi hipertansiyon (%23), 8 tanesi dermatolojik komplikasyonlar (%15,3), 7 tanesi enfeksiyon riskinde artış (%13,4),

9 tanesi osteoporoz (%17,3), 3 tanesi hepatomegali (%5,7), 1 tanesi gastroentestinal komplikasyonlar (%1,9), 6 tanesi karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (%11,5) ve 2 tanesi hiperglisemi (%3,8) yan etkileri olarak gözlemlendi.

Hastaların cinsiyetlerine göre yan etkilerin dağılımı açısından bir fark olmadığı (erkeklerde %53,7 kızlarda %46,3) tespit edildi. Tablo-1'de yan etkilerin hastalık grupları ile olan ilişkisi görülmektedir. Cushingoid yapı (%73), göziçi basınç artışı (%36,8), lökositoz (%51,4), hipertansiyon (%41,7), dermatolojik yan etkiler (%35,7), KCFT'de bozukluk (%50) 2-4. haftada en sık görülmektedir. Psikiyatrik yan etkiler (%60) ve enfeksiyon riskinde artış (%42,9) 0-2.haftada en sık görülmektedir. Osteoporoz (%33,3) 2-4. aylarda ve 6-12. aylarda en sık görülmektedir.

**TABLO. I:** Yan etkilerin hastalık grupları ile olan ilişkisi

	JRA	AER-K	DM	OIH	Diğer	Toplam
Cushingoid yapı	12 %32,4	19 %51,4	2 55,4	2 %5,4	2 %5,4	37 %100
Göz içi basınç artışı	6 %31,6	8 %42,1	2 %10,5	1 %5,3	2 %10,5	19 %100
Lökositoz	9 %25,7	22 %62,9	2 %5,7		2 %5,7	35 %100
Psikiyatrik yan etki	2 %20	5 %50	1 %10	1 %10	1 %10	10 %100
Hipertansiyon	2 %16,7	6 %50	2 %16,7	2 %16,7		10 %100
Dermatolojikyanet.	1 %12,5	5 %62,5	1 %12,5	1 %12,5		8 %100
Enfeksiyon riski	2 %28,6	1 %14,3	1 %14,3	2 %28,6	1 %14,3	7 %100
Osteoporoz	8 %88,9				1 %11,1	9 %100
Hepatomegali		1 %33,3	2 %66,7			3 %100
GIS yan etkisi	1 %100					1 %100
KCFT bozukluğu	1 %16,7	3 %50	1 %16,7		1 %16,7	6 %100
Hiperglisemi			2 %100			2 %100
<b>Toplam</b>	<b>44</b> <b>%29,5</b>	<b>70</b> <b>%47</b>	<b>16</b> <b>%10,7</b>	<b>9</b> <b>%6</b>	<b>10</b> <b>%6,7</b>	<b>149</b> <b>%100</b>

Hastalarda cushingoid yapı oluşumu en erken ikinci haftada gözlemlendi. Tipik aydede yüzü, buffao hörgücü ve gövdesel obezite mevcuttu. Göz içi basınç artışı en erken 7.günde tespit edildi. Mentor firmasının Tonopen cihazı ile yapılan ölçümlerde, 21mmHg ve üstündeki değerler yüksek kabul edilerek

göz içi basıncı artmış olarak değerlendirildi. En fazla 27 mmHg değerinde yükseklik gözlemlendi. Lökositoz bulgusu en erken dördüncü günde tespit edildi. Lökositoz değerleri 14.800-48.000/mm<sup>3</sup> arasında değişmekteydi. Beraberinde enfeksiyon bulgusu olmaksızın periferik yaymada %60-92 oranında segment hakimiyeti mevcuttu. Psikiyatrik komplikasyonlu hastanın altısında depresyon, ikisinde anksiyete, bir hastada tremor ve bir hastada kaygı belirtileri olduğu ve en erken 5.gün'de bulguların çıktığı hastanemiz çocuk psikiyatrisi servisinde tespit edildi. Hipertansiyon en erken 6. gün en geç dördüncü ayda tespit edildi. Tansiyon arteriyel değerleri 130/80-160/120 mmHg arasında değişmekteydi. Dermatolojik komplikasyonlar, akantozis nigrikans, pitriyazis versikolor, tinea corporis, akneiform papüller, hirsutizm, alopesi areata, telenjektazi, güneş hipersensitivitesi (yüzde flushing), strialar, konfluent ve retikülat papüllomatosis olarak dermatoloji konsültasyonları ile tespit edildi ve bu komplikasyonların en erken 12.gün, en geç altıncı ayda bulgu verdiği gözlemlendi. Enfeksiyon riskinde artış komplikasyonu, en erken birinci haftada gözlemlendi. İki hastada oral monilyazis, iki hastada varicella zoster, zona zoster, otitis media, aftöz lezyonlar, tinea corporis ve gluteal abse tespit edildi. Osteoporoz çalışma grubundaki hastaların %17,3'ünde tespit edildi. Bu komplikasyon en fazla 2-4.ay ve 6-12. ay zaman aralıklarında gözlemlendi. Osteoporoz tespit edilen hastaların %88,9'u JRA tanılı idi. Hepatomegali tespit edilen üç hastanın fizik muayene bulgularını batın ultrasonu doğruladı. En fazla midklaviküler hattın kosta kenarından 4-5cm ele gelen karaciğerin ultrasonografik olarak diffüz yağlı görünümü mevcuttu. Düzenli antiasit profilaksisi alan bütün hastalardan sadece bir tanesinde gastrointestinal komplikasyon gelişti. Hastada tedavinin 13. gününde karın ağrısı gelişmesi üzerine bakılan gaitada gizli kan(+) tespit edildi. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (KCFT) tespit edilen altı hastanın ikisinde karaciğerde yağlı infiltrasyon tespit edildi. En erken 11.gün en geç 54. günde KCFT'de yükselme tespit edildi. Hiperglisemi komplikasyonu sadece iki hastada gelişmiş olup en erken 4. ayda tespit edildi. Açlık kan şekeri 129-154 mg/dl arasında değişmekte idi. Her iki hastanın da HbA1C değeri %6'nın altında normal olarak tespit edildi.

## TARTIŞMA

Antiinflamatuvar ve immünsüpresif amaçlı sıkça kullanılan oral glukokortikoidlerin yararlarının yanı sıra bir çok yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Bu yan etkiler; cushingoid habitus,

hipertansiyon, osteoporoz ve spontan kemik fraktürleri, intraoküler basınç artışı, katarakt, aseptik nekroz, miyopati, enfeksiyon riskinde artış, psikiyatrik komplikasyonlar, dermatolojik komplikasyonlar, büyüme gelişme geriliği, hiperglisemi ve diyabet, metabolik ve hematolojik bozukluklar, gastrointestinal yan etkiler (peptik ülser, pankreatit, karaciğerde yağlı infiltrasyon, intestinal perforasyon), santral sinir sistemi komplikasyonları (pseudotümör serebri, konvülsiyon eşliğinde düşüş) ve adrenal supresyon olarak bildirilmiştir (1,4,5,6,7). Bu çalışmada ise kortikosteroidle bağlı yan etki olarak, cushingoid habitus, göz içi basınç artışı, psikiyatrik komplikasyonlar, hipertansiyon, dermatolojik komplikasyonlar, osteoporoz, enfeksiyon riskinde artış, hepatomegali, hiperglisemi, lökositoz, gastrointestinal komplikasyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilmiştir. Çocukluk çağında, sistemik glukokortikoid kullanımına bağlı oluşan yan etkiler, genellikle yaşa ve cinsiyete bağımlı değildirlir (1,4,7,8). Sadece psikiyatrik yan etkilerde kız çocuklarında etkilenimin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (3). Bizim çalışmamızda da cinsiyet gruplarının, steroide bağlı gelişen yan etkilerin üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Toplam yan etkilerin %53,7'si erkek, %46,3'ü kız çocuklarında gözlemlenmiştir.

Sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalarda iyatrojenik cushing oluşumunun literatürdeki görülme insidansı %13-71 arasında değişmektedir (2,4,9,10). Bizim çalışmamızda bu oran %71 olarak bulunmuştur. Uzun süre glukokortikoid alımından sonra görülen aydede yüzü, buffalo hörgücü ve gövdesel obezite, ekstremitelerde atrofiye bağlı zayıflık, ciltte incelme, strialar, hirsutizm ve akne; tipik olarak eksojen cushingoid yapıyı oluşturmaktadır (7,8,11,12). Steroid kullanımının ilk 2-8. haftasında cushingoid yapı oluşmaya başlar(2,4,13). Bizim hastalarımızda da literatürde tarif edilen yapıda eksojen cushingoid habitus oluşmuş ve %73 oranında en çok 2-4. haftada oluştuğu tespit edilmiştir.

Glukokortikoidlerin sistemik veya topikal kullanımının göz içi basınç artışına (basınç 21mmHg ve üzeri) neden olduğu bilinmekte ve eğer beraberinde görme alanı bozukluğu mevcutsa açık açılı glokom adını almaktadır (14). Literatürde %4,1-33,3 insidansında steroid glokomu rapor edilmiştir (15,16,18). Bizim çalışma grubumuz pediatrik hastalardan oluştuğundan dolayı, görme alanı muayenesi sağlıklı bir şekilde yapılmadığından intraoküler hipertansiyonu olan her hasta, göz içi basınç artışı olarak değerlendirildi. Literatürle uyumlu olarak göz içi

basınç artışını %36,5 oranında tespit ettik. Tedavinin başlangıcından birkaç gün sonra göz içi basıncı artmaya başlar ve genellikle her iki göz etkilenir (4). Göz genelde sakin, ağrısız ve beyazdır. Tedaviye cevap verir. Miotikler, epinefrin ve karbonik anhidraz inhibitörleri basıncı düşürür. Steroidin azaltılması ile göz içi basıncı normale döner (1,4). Bizim çalışma grubumuzdaki göz içi basınç artışı olan hastaların tümünde her iki gözde de basınç artmış olarak tespit edilmiştir. Hastaların bu yan etkiye ilişkin hiçbir yakınması olmamıştır. Göz içi basınç artışı %36,8'lik oranla en sık 2-4. haftada gözlenmiştir. Medikasyonda topikal antiglokom ilaçlardan timolol gurubu göz damlası kullanılıp, en erken birinci haftanın sonunda tedaviye cevap alınmıştır. Sadece iki hastada steroid dozunu azaltmak zorunda kalmıştır.

Osteoporoz, uzun süreli glukokortikoid kullanımına ve kümülatif steroid dozuna bağımlı bir komplikasyondur (20,21,22). Bizim çalışmamızda, bu komplikasyonun en çok 2-4. ay ve 6-12. ayda (%33,3) ortaya çıktığı gözlemlendi. JRA'lı çocuklarda osteoporoz sıkça rastlanıldığı bilinmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde etkilenen eklem kronik inflamasyonu etrafına lokalize olan osteoporoz, ilerleyen zamanda genel kemik kitlesine yayılmaktadır. Osteoporozun bu hastalıkta oluş mekanizmasında, hem kronik hastalığın kendisi, hem de uzun dönemde kümüle olan kortikosteroid tedavisi birlikte suçlanmaktadır. Ayrıca JRA'lı çocuklarda azalmış fiziksel aktivite, güneş az çıkma, diyetle yetersiz kalsiyum ve vitaminD alımı sonucunda, kemik formasyonundaki azalma da osteoporoz katkısında bulunmaktadır (24). Bu çalışmadaki hastaların %17,3'ünde osteoporoz saptanmış olup, bu hastaların %88,9'unu JRA'lı çocuklar oluşturmaktadır. Glukokortikoid tedavisi alan her hastada osteoporozu önlemek için, steroid dozunun ihtiyacın minimumuna indirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, diyetle kalsiyum alımının artırılıp sodyum alımının kısıtlanması, günde 400IU vitaminD ve 500-1000mg kalsiyum alımının sağlanması önerilmektedir (1,4,7,8). Bizim hastalarımızın tümüne kalsiyumdan zengin sodyumdan fakir diyet, günde 400IU vitaminD ve 500-1000 mg kalsiyum verildi, ayrıca fiziksel aktivitelerinin artırılması önerildi.

Hipertansiyon, glukokortikoidlerin kardiyovasküler sistemdeki en önemli yan etkisidir. Sistemik glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen hipertansiyon, yüksek dozda tedavi alan hastalarda görülmektedir (25). En az 7,5mg/gün 14gün tedavi alanlarda %4-25 oranında hipertansiyon geliştiği ve steroidin kesilme-

si ile kan basıncının normale döndüğü bildirilmiştir (4). Bizim çalışma grubumuzda %23 oranında hipertansiyon yan etkisinin geliştiği ve %41,7'lik oranla en çok 2-4 haftalık sürede gözlemlendiği tespit edilmiştir. Hipertansiyon gelişen 12 hastanın beşinde antihipertansif tedaviye yeterli yanıt alınamaması sonucunda, steroid dozunun azaltılması ile bütün kan basıncı değerleri normale döndü. Yapılan başka bir çalışmada kortikosteroid kullanımının %20 oranında hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (10).

Sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı oluşan psikiyatrik komplikasyonlar literatürlerde sıkça rapor edilmiştir (27,29). Ciddi duygulanım bozuklukları, depresyon, mani, anksiyete, ajitasyon, artmış enerji, uykusuzluk, psikoz, halüsinasyon, disorganize düşünce yapısı, deliryum, kognitif fonksiyonlarda bozukluk olarak, bu psikiyatrik yan etkiler sayılabilir (3,27,28,29). Bizim steroid alan 52 hastamızdan on tanesinde (%19) psikiyatrik yan etki gözlemlendi: Bu hastaların altı tanesinde depresyon, iki tanesinde anksiyete, bir tanesinde yoğun kaygı belirtileri ve bir hastada tremor bulguları mevcuttu. Nöropsikiyatrik yan etkiler yaş ile ilişkili değildir, ancak kız çocuklarında etkilenimin daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Bizim psikiyatrik komplikasyonlu hasta grubumuzda kız-erkek etkilenim oranlarının eşit olarak gözlemlendiği tespit edilmiştir. Semptomlar sıklıkla tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar (4,27,30). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak steroid tedavisinin en çok ilk iki haftasında (%60) psikiyatrik komplikasyonlar gözlemlenmiştir. Psikiyatrik semptomların tedavisinde ilk esas steroid dozunun azaltılmasıdır. Antipsikotikler (nöroleptikler), mood stabilizatörleri (lityum, valproik asit) tedavide fayda sağlarken, trisiklik antidepressanların semptomları kötüleştirdikleri bildirilmiştir (27). Bizim hastalarımıza antipsikotik ve anksiyolitik tedavisi başlandı ve bütün hastalar fayda gördü.

Glukokortikoidlerin sistemik kullanımına bağlı olarak gözlenen dermatolojik yan etkilerin çoğu adolesan dönemde ortaya çıkar. Bunlar, akneiform papüller, hirsutizm, cildin atrofiye uğraması sonucu strialar, kolay oluşan ekimozlar, moniliyazis, tinea versikolor, herpes simpleks, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, telenjektaziler, maküler erüpsiyon olarak bildirilmiştir (1,4,8,9,31). Bizim hastalarımızdaki kortikosteroidin sistemik kullanımına bağlı gelişen dermatolojik komplikasyonların %75'i 8-13 yaş grubunda gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar, steroid aknesi, strialar, güneş hipersensitivitesine sekonder yüz-

de flushing, akantozis nigrikans, konfluent ve retikülated papüllomatosis, tinea corporis, tinea versikolor, telenjektazi, hirsutizm ve alopesi areata olup, dermatoloji konsültasyonları sonucunda teşhis ve tedavi edilmiştir. Uzun süreli sistemik glukokortikoid alımı sonucunda bu yan etki oluşur (1,4,9,31). Bizim hastalarımızda en erken 12. günde, en geç 6.ayda ortaya çıkan bu yan etkilerin %37,5'i 2-4.haftada gözlemlenmiştir.

Tek doz kısa etkili glukokortikoid kullanımından maksimum altı saat sonra dolaşımdaki nötrofil sayısı artarken, lenfomonositer hücrelerin sayısı azalır ve bu etki 24 saat sürer. Quddusi'nin 1998'de yayınladığı, uzun süreli kortikosteroid kullanan vakasında, iyatrojenik cushingoid bulgularının yanı sıra, hastada steroide sekonder kronik lökositosis geliştiği ve beyaz küre sayısının  $\text{mm}^3$ 'de 12.000-14.000 arasında değiştiği bildirilmiştir(12). Nakamoto'nun da benzer bir yayınında, uzun süreli glukokortikoid kullanan romatoid artritli bir hastada karakteristik cushingoid yapı geliştiği ve laboratuvar testlerinde beyaz küresinin  $15.500/\text{mm}^3$  olmasının, bu iyatrojenik cushing tablosunun bir parçası olduğu belirtilmiştir(11). Bizim çalışmamızdaki hastaların %67,3'ünde lökositosis tespit edilmiş olup, beyaz küre sayımı  $14.800-48.500/\text{mm}^3$  değerleri arasında değişmekteydi. Bu hastaların periferik yayma incelemesinde %60-92 oranında nötrofil hakimiyeti tespit edildi. Lökositosis en çok 2-4.haftada (%51,4) gözlenmiştir.

Glukokortikoid kullanan hastalarda, inflamasyonun baskılanması için inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarında azalma ve hücrel immüsupresyon sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık ve latent enfeksiyonların aktive olması ile sonuçlanabilecek bir risk söz konusudur. Yaklaşık bir aydan uzun süren tedavilerde risk artar (33). Bizim hastalarımızın %13,4'ünde enfeksiyon riskinde artış tespit edildi ve bu risk en fazla ilk iki haftada %42,9 oranında gözlemlendi. Bölünmüş dozlarda günlük tedavi ile immün baskılanmanın derecesi arttığından risk artar, alternatif tek dozluk tedavi ile lökosit kinetiği ve monositer fonksiyonlar korunduğundan enfeksiyon riski azalır (9,33). Bizim hastalarımızın tedavilerinin verilmiş şekli, günlük dört bölünmüş dozda idi. Hastalarımızda oral monilyazis, varicella zoster, zona zoster, tinea corporis, yaygın aftöz lezyonlar, otitis media ve gluteal abse tespit edildi. Tedavi olarak intravenöz antibakteriyel ve antiviral ajanlar, topikal antifungal ilaçlar kullanılmasının yanı sıra, suçiçeği ve zona zoster enfeksiyonları esnasında steroid dozu %75 oranında tedricen azaltıldı. Literatürlerde de suçiçeği enfeksiyonları esnasında steroid dozunun azaltılması

gerektiği, tedavide asiklovir ve ilk 72 saatte verilen varicella immünglobülininin önemli derecede mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (33,34).

Kortikosteroid tedavisi ile peptik ülser gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (36). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalardan sadece bir tanesinde (%1,9) gastrointestinal komplikasyon gelişmiş olup, kortikosteroid tedavisinin 13. gününde  $2\text{mg/kg/gün}$  dozda tedavi alırken, karın ağrısı gelişmiş ve gaita incelemesinde gizli kan varlığı tespit edilmiştir. 17 yaşındaki poliartiküler JRA'lı bu hasta, yandaş ilaç olarak tolmetin ve haftada iki kez metotreksat tedavisi almakta ve steroid tedavisinin başlangıcı ile birlikte antiasit profilaksisi kullanmakta idi. Hastanın semptomları antiülseratif famotidin tedavisi ile tamamen düzeldi. Peptik ülser gelişme riski, steroid ile beraber ülserojenik nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) alan romatoid artritli hastalarda daha yüksektir (4,6,37).

Kortikosteroid kullanımı ile karaciğer hücresinde DNA sentezinin inhibisyonu ile hepatositlerin proliferasyonunun baskılanmasına karşın, karaciğerin kütlesi artmaktadır. Bunun sebebi steroidün indüklediği RNA artışı ile protein birikimi, glikojen sentetazın aktivasyonu ile glikojen birikimi ve su artışıdır (40). Ayrıca sistemik kortikosteroid kullanımı ile vücutta lipid metabolizması değişmekte ve adipöz dokularda lipoliz artmaktadır. %21 hastada hiperlipidemi, orta oranda kolesterolde artış ve hipertrigliseridemi gelişmektedir. Karaciğerde yağlı infiltrasyon gelişebilmekte ve hatta bu yağlı karaciğerden kaynaklanan mikro yağ embolileri aseptik kemik nekrozuna neden olabilmektedir (4,6,39). Steinberg ve ark. insanlarda kortizonun tedavi dozlarında kullanılması ile karaciğerde yağlı infiltrasyon geliştiğini ve bunun da hepatomegaliye neden olduğunu gözlemlemişlerdir (40). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların üç tanesinde (%5,7) hepatomegali gözlemlendi. Hepatomegali yapabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra, yapılan abdominal ultrasonografi ile hepatomegali doğrulandı ve diffüz yağlı karaciğer görünümü rapor edilmekte idi. Hastalardan sadece bir tanesinde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme tespit edildi. Steroid dozunun azaltılması ile yaklaşık iki ayda karaciğer boyutları normale döndü. Kortikosteroid tedavisi altında hepatomegalisi olmayan beş ve hepatomegalisi olan bir hasta ile birlikte toplam altı hastada (%11,5) KCFT'de bozukluk tespit edildi. Bu yan etki en fazla 2-4. haftada gözlemlenmiştir. KCFT'deki bozukluk hafif derecede olup en fazla

la olarak üç katına çıkmıştır.

Glukokortikoid tedavisinin, karbonhidrat metabolizmasını bozarak ve periferik dokularda insülinin etkisini antagonize ederek, serum glukoz düzeyinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Steroide bağlı gelişen diyabet genelde hafiftir ve uzun süreli tedavi alan hastalarda meydana gelir. Glukoz intoleransı tedavinin erken dönemlerinde oluşmaya başlar, eğer bu dönemde oral glukoz tolerans testi yapılacak olursa insülin rezistansı olduğu gösterilebilir (1,4,6). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların iki tanesinde (%3,8) glukoz intoleransı geliştiği tespit edildi. Hastalardan birinin hiperglisemisi 4. ayda ortaya çıktı ve steroid dozu azaltılması, sabah tek doz programının uygulanması ve diyetinin kalorisinin ayarlanması ile kan şekeri normale döndü. Diğer hastada ise tedavinin 3. ayında glukoz intoleransı oluştu, ancak herhangi bir tedavi programı uygulamadan kan şekeri kendiliğinden normale döndü. Her iki hastada hiperglisemiye neden olabilecek yandaş başka ilaç kullanmıyordu. Perlman yaptığı bir çalışmada, steroid kullanımına sekonder hiperglisemisi gelişen 17 hastayı incelemiş ve bu hastalarda kriter olarak steroid tedavisinin başlangıcından sonra hiperglisemi gelişmesini ve açlık kan şekerinin 120mg/dl'nin üstünde olmasını kabul etmiştir. Bu hastalarda ortalama 26 günde glukoz intoleransının geliştiği, onbir hastaya başlanılan insülin tedavisinden üçünün kalıcı olduğunu tespit etmiş ve steroid tedavisi ile gelişen glukoz intoleransının insidansını %1,1 olarak rapor etmiştir (41). Kuddusi ve Browne yayınladıkları iyatrojenik cushing vakasında diğer komplikasyonların yanı sıra hastada insülin rezistansının geliştiği ve bunun sonucunda hastada hiperglisemi ve glukozürinin oluştuğunu bildirmişlerdir (12). Erken tanıla steroidle bağlı gelişen diyabetin kontrolü sağlanabilirse, steroid tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Steroid tedavisi devam ederken diyabet kendiliğinden düzelebilir veya steroid tedavisi kesildikten sonra diyabet kalıcı olabilir (41).

Çalışma grubumuzdaki hiçbir hastada, literatürde tanımlanmış olan posterior supkapsüler katarakt, spontan kemik fraktürü, aseptik kemik nekrozu, miyopati, pankreatit, intestinal perforasyon, pseudotümör serebri, hipopotasemi, hipernatremi, hipokalsemi, hiperürisemi, metabolik alkaloz komplikasyonları gözlenmedi.

Yüksek doz uzun süreli tedavi alacak hastalarda, hastalık kontrol altına alındıktan sonra, gün aşırı sabah tek doz tedavi

programına geçilmesi yan etki insidansını azaltmaktadır (5,9,12,13). Bu tedaviyle birlikte destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Diyetin ayarlanması (alınan kalorisinin hesaplanması, yüksek proteinli, sodyumdan fakir, kalsiyum ve potasyumdan zengin), antiülser profilaksinin kullanımı yan etkilerin azalmasını sağlar. Alınan kalorisinin kontrolü karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerin minimuma inmesini sağlar ve diyabet, akne, obezite, hipertansiyon oluşumunu önler. Yüksek proteinli diyet periferik protein yıkımını azaltır. Fizik tedavi ile egzersiz programlarının sağlanması, vitaminD ve kalsiyum replasmanının sağlanması osteoporoz oluşumunu önler (9,12,13). Glukokortikoid tedavisi öncesi hastalar, bir hafta önceden tüberkülin deri testi (PPD) ve göğüs radyografisi ile tüberküloz açısından taranmalı, PPD testi pozitif ise isoniazid profilaksisi verilmelidir. Strongyloides yönünden gaita incelemesi yapılmalıdır (33). Yine tedavi öncesi hastalar diyabet, osteoporoz, peptik ülser, psikolojik bozukluklar ve hipertansiyon yönünden incelenmelidir (13). Sonuç olarak, oral glukokortikoid kullanımı ile oluşabilecek yan etkilerin neler olduğu, nelerden etkilendiği ve ne zaman meydana geleceğini bilerek hastaların buna göre düzenli kontrollerinin sağlanması ve uygun destekleyici tedavilerle yan etkilerin en aza indirgenmesi mümkündür.

#### KAYNAKLAR

1. Seale PJ, Compton MR. Side-Effects of Corticosteroid Agents. *The Med J Australia* 1986;144: 139-142.
2. Boon LM, MacDonald DM. Complications of Systemic Corticosteroid Therapy for Problematic Hemanjioma. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1999;104:1616-1623.
3. Milgrom H, Bender BG. Psychologic Side Effects of Therapy With Corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis* 1993;147:471-473.
4. Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: A Review With Emphasis On Complications of Prolonged Systemic Therapy. *Annals of Allergy* 1989; 62:375-386.
5. Shapiro GG. Corticosteroids in Treatment of Allergic Disease: Principles and Practice. *Pediatric Clinics of North America* 1983;30: 955-971.
6. Azarnoff DL, Dujovne CA. Clinical Complications of Corticosteroid Therapy: A Selected Review. *Steroid Therapy*. In: Azarnoff DL (eds.), 1.th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Comp.1975: 27-41.
7. Spahn JD, Kamada AK. Special Considerations in The Use of Glucocorticoids in Children. *Pediatrics in Review* 1995;16:266-272.
8. Hollister JR, Bowyer SL. Advers Side Effects of Corticosteroids. *Semin. in Resp. Med.* 1987;8: 400-5.
9. Uchino M, Araki S. High Single-dose Alternate-day Corticosteroid Regimens in Treatment of Polimyositis. *Journal of Neurology* 1985; 232:175-178.

10. Kwong FK, Sue MA. Corticosteroid Complications in Respiratory Disease. *Ann. of All.* 1987;58: 326-30.
11. Nakamoto Y, Tabuchi Y. Cushing's Syndrome Found Duri Longterm Glucocorticoid Treatment of Rheumatoid Arthritis in an Elderly Woman. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi (Art. in Jap.)* 1992;29:54-58.
12. Kuddusi S, Browne P. Cushing Syndrome Due To Surreptitious Glucocorticoid Administration. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:294-296.
13. Goldfien A. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. *Basic & Clinical Pharmacology.* In: Katzung BG(eds.), 7.th Edition, Stamford: Appleton & Lange 1998: 635-652.
14. McCarty GR, Schwartz B. Reduced Plasma Cortisol Binding to Albumin in Ocular Hypertension and Primary Open-angle Glaucoma. *Current Eye Research* 1999;18: 467-476.
15. Willamson J ve Ark. Posterior Subcapsular Cataracts and Glaucoma Associated With Long-term Oral Corticosteroid Therapy. *British Medicine Journal* 1969;53: 361-364.
16. Godel V ve Ark. Systemic Steroids and Ocular Fluid Dynamics I-II. *Acta Ophthal.* 1972;50: 655-676.
17. Cassidy JT, Petty RE(eds). *Juvenile Rheumatoid Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology (3.edition) Philadelphia: WB Saunders Comp. 1995:131-227.*
18. Bernstein HN, Schwartz B. Effects of Long-term Systemic Steroid on Ocular Pressure And Tonographic Values. *Arch. Ophthal.* 1962; 68:742-753.
19. The Special Writing Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of Rheumatic Fever. Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; 268: 2069-73.
20. Evans SF, Davie MWJ. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Idiopathic, Secondary and Corticosteroid Associated Osteoporosis in Men. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:269-275.
21. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid Induced Osteoporosis: Pathogenesis, Prevention and Treatment. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1996;14:199-206.
22. Özön A, Yordam N. Osteoporoz. *Kronik Hastalık İzlem-4 Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:561-579.
23. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *New Engl J Med* 1996;334:897-93.
24. Cassidy JT, Langman CB. Bone Mineral Metabolism in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatric Clinics of North America, Pediatric Rheumatology* 1995;42:1017-1033.
25. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse Effects of Corticosteroids on the Cardiovascular System. *Can. J. Cardiol.* 2000;16:505-511.
26. Cassidy JT, Petty RE. *Dermatomyositis.* In: Cassidy JT, Petty RE(eds.), *Textbook of Pediatric Rheumatology (3.edition) Philadelphia: WB Saunders Comp. 1995:131-227.*
27. Brown ES, Khan DA. The Psychiatric Side Effects of Corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1999;83:495-504.
28. Forget H, Lacroix A. Cognitive Decline in Patients With Cushing's Syndrome. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2000;6:20-29.
29. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced Advers Psychiatric Effects: Incidence, Diagnosis and Management. *Drug Saf.* 2000; 22: 111-122.
30. Satel SL. Mental Status Changes in Children Receiving Glucocorticoids: Review of the Literature. *Clinical Pediatrics* 1990; 29: 382-388.
31. L'Epplattienier JL, Binswanger U. Dermatological Complications in Immunosuppressed Patients After Kidney Transplantation. *Schweiz Med. Wochenschr.(Art. in Germ.)* 1980;110:1307-1313.
32. Cassidy JT, Petty RE. *Vasculitis.* In: Cassidy JT, Petty RE (eds.), *Textbook of Pediatric Rheumatology (3.edition) Philadelphia: WB Saunders Comp. 1995:365-422.*
33. Aucott JN. Glucocorticoids and Infection. *Endocrinol. and Metab. Clin. of North Am.*1994;23:655-670.
34. Pizzo PA, Lewis LL. Infections in the Hospitalized and Immunoincomponent Child. *Krugman's Infectious Disease of Children.* In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ(eds.), 10.th Edition, Missouri: Mosby-Year Book 1998: 213-235.
35. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987;79:1.
36. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and Peptic Ulcer: Meta-analysis of Adverse Events During Steroid Therapy. *Journal of International Medicine* 1994;236:619-632.
37. Spiro HM. Is The Steroid Ulcer A Myth?. *New Eng. J. Med.* 1983; 309: 45-47.
38. Loeb JN. Corticosteroids and Growth. *Physiology in Medicine* 1976; 295: 547-552.
39. Fisher DE. The Role of Fat Embolism in Etiology of Corticosteroid-induced Avascular Necrosis: Clinical and Experimental Results. *Clinical Orthop. And Related Res. Number* 1978;130:68-80.
40. Steinberg H, Welb WM. Hepatomegaly With Fatty Infiltration Secondary to Cortisone Therapy Case Report. *Gastroenterology* 1952; 21: 304-307.
41. Perlman K, Ehrlich R. Steroid Diabetes in Childhood. *Am. J. Dis. Child.* 1982;136:64-68.
42. Nicholson JF, Pesce MA. *Laboratory Medicine and Reference Tables.* In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics. (15. Edition) Philadelphia: WB Saunders Comp 1996:2031-84.*