

Kortikosteroid Kullanımı ve Yan Etkileri

Corticosteroid Therapy and Side Effects

Aslıhan KAYA Pelin GÜNERİ

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, İzmir

Özet

Kortikosteroidler antiinflamatuar, antialerjik ve immünoşüpresif etkileri nedeniyle pek çok patolojik durumun tedavisinde kullanılan, ancak aynı zamanda çok çeşitli istenmeyen etkilere sahip oldukları gözlenen ajanlardır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören bireylerde yaşamsal tehlike yaratabilen birçok sistemik yan etkinin yanı sıra ağız, çene ve dişler bölgesinde de dişhekimliği açısından önemli yan etkiler oluşturabilirler.

Bu derlemede kortikosteroidlerin fizyolojik ve farmakolojik özellikleri, genel ve periodental terapötik endikasyonları, uygulama şekilleri, sistemik ve dental/oral dokularda gözlenen yan etkileri gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Kortikosteroidler, yan etkiler

Abstract

Corticosteroids have been used in treatment of many pathological situations because of their anti-inflammatory, antiallergic and immunosuppressive effects; however, they have also various undesirable effects. In addition to life threatening systemic side effects, long term steroid therapy can also cause significant adverse effects in oral cavity, including jaws and teeth.

In this article, physiological and pharmacological features of corticosteroids, general and periodental therapeutic indications, application types, the side effects observed in systemic and dental/oral tissues have been reviewed.

Keywords: Corticosteroids, side effects

Giriş

Kortikosteroidler; bütün vücut dokularında önemli ve çok sayıda fizyolojik hücresel fonksiyonları kontrol altında tutan hormonlardır. Bu nedenle, tedavi amacıyla çok geniş kullanım alanları olan bu ilaçların aynı zamanda oldukça fazla istenmeyen etkilere sahip oldukları da bilinmektedir.¹

İnsan vücudunda fizyolojik olarak sürrenal korteksten salınan kortikosteroidler yapı ve etkinliklerine göre glukokortikoidler, mineralokortikoidler, androjenler, östrojenler ve progesteronlar olarak adlandırılırlar.² Sentezleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikotropin salgılayıcı hormonu (CRH) tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofizi uyararak ACTH sekresyonunu başlatır. Ancak, bazı çalışmalar CRH'nin hipofizer ACTH

sentezi dışındaki mekanizmalarla da kortizol salınımı etkilediğini göstermektedir.²

Kortikosteroidlerin başlıca farmakoterapötik etkileri, CRH, ACTH, ADH ve beta endorfin salınımının baskılanması, ensülin antagonizması, lenfokin, monokin gibi medyatörlerin etkilerini önleyerek enflamasyonu, alerjik reaksiyonları ve immün yanıtı engellemesidir.^{2,3} Bu etkileri nedeniyle, birçok durumda kortikosteroidlerin tedavi edici ajan olarak kullanımı söz konusu olmaktadır:

Alerjik reaksiyonlarda alerjinin ödem, kızarıklık, ürtiker gibi yüzeysel semptomlarının tedavisinde topikal olarak uygulanırlar. Anafiaktik şok tedavisinde ise intravenöz yoldan, adrenaline birlikte kullanılırlar.^{4,5} Bağ dokusu ve romatizmal hastalıklar arasında, sistemik sklerozis dışındaki sistemik lupus eritema-

tozis, poliarteritis nodosa, dermatomyozitis, vaskülit gibi bağ dokusu hastalıklarında immün baskılayıcı özellikleri nedeniyle uygulanırlar.²

Malign hastalıklarda; kemik iliğinin sitostatik etkilerden korunması, hematopoezin hızla yeniden başlaması, immünoşüpresyon, genel durumun düzeltilmesi, iştahın uyanılması ve psişik stimülasyon etkileri nedeniyle kortikosteroid uygulamalarına başvurulmaktadır. Özellikle periferik kanda lenfosit sayısını azaltıcı etkileri nedeniyle tercih edilirler.^{2,5}

Myastenia gravis, multipl skleroz, beyin ödemi gibi çeşitli sinir sistemi hastalıklarında kullanılırlar.²

Böbrek fonksiyon bozukluklarının görüldüğü Addison hastalığında ve sürrenal yetmezliklerde, kortikosteroidler 'yerine koyma tedavisi' ajanı olarak uygulanırlar. Bu tedaviyle vücuttaki eksik kortizol, hipotalamo-hipofizer aksın biyörütmine uygun olarak dışarıdan verilmektedir.⁵

Kortikosteroidlerin farklı kan elemanları üzerindeki değişik etkileri ve antialerjik immünoşüpresif özellikleri nedeniyle birçok kan hastalığının tedavisinde kullanılmaları bulunmaktadır. Periferik kandaki nötrofil, eritrosit, trombositlerin sayısını ve yüzde hemoglobün (Hb) miktarını artırırken, lenfositler başta olmak üzere, eozinofil, bazofil ve monositlerin sayısını azaltırlar.^{2,5}

Göz, alerjik reaksiyonlardan en çok etkilenen başlıca organlardan birisidir ve gözün alerjik hastalıklarının tedavisinde kortikosteroid kullanımından yararlanılmaktadır.²

Kolitıs ülseroza, rejyonal enterit, enfeksiyöz mononükleoz gibi çeşitli enfeksiyöz hastalıkların tedavisi amacıyla da kortikosteroid kullanımına başvurulmaktadır.^{2,6}

Toksik ilaç reaksiyonu ve şoklar da kortikosteroid kullanımına başvuru durumları arasında sayılmaktadır.^{2,7,8}

Farmakoterapik Yan Etkileri

İyatrojenik Cushing Sendromu: Uzun süre boyunca, 10-25 mg/gün dozunda kortikosteroid kullananlarda görülen bu tablonun belirtileri aydede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, ödem ve hipertansiyon, ciltte incelleme, glukoz intoleransı,

empotans, kılınmada artış, osteoporöz ve kaslarda erimedir.^{2,3,9,10}

Hipertansiyon: Mineralokortikoid etkiler en fazla hidrokortizonun kullanıldığı durumlarda gözlenir; bu etkiler su ve sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemi şeklinde ortaya çıkarlar.^{11,12}

Adrenal korteksin baskılanması: Uzun süreli kortikosteroid tedavisi sonrasında adrenal korteksin doğal fonksiyon yeteneğinin kaybolması söz konusudur.^{3,9,13,14}

Büyümenin engellenmesi: DNA sentezinin, osteoblastların, büyüme faktörleri ve reseptörlerinin frenlenmesi, D vitamini ve parathormon mekanizmalarının bozulması sonucunda gelişme geriliği gözlenmektedir.²

Amenore ve empotans: Kortikosteroid kullanımı sonucunda ACTH'nin baskılanmasına bağlı olarak adrenal andröjen ve östrojen salgılanmasında azalma meydana gelmektedir.²

Psikolojik bozukluklar: Uzun süreli kortikosteroid kullanan bireylerde mevcut ruhsal düzensizliklerin alevlenmesi, bazen depresyon ve intihar eğilimi görülebildiği bildirilmektedir.^{10,13,15}

Ülser oluşumu: Kortikosteroidler mide asit salgısını artırırken, koruyucu mukus tabakasını bozarak ve yara etrafında nedbe dokusunu oluşturacak hücrelerin aktiviteğini azaltarak da ülser oluşumuna neden olmaktadır.^{9,10}

Enfeksiyon gelişiminin kolaylaşması: Savunma hücrelerinin baskılanması sonucunda virüs ve mantar enfeksiyonları, *M. tuberculosis*'in tekrar etkinleşmesi ve bakteriyel sepsis riski ortaya çıkmaktadır.¹⁰

Ciltte incelleme: Uzun süreli tedavi sonucunda (peroral, intravenöz, intramuskuler) yaygın olarak, ya da lokal uygulamalar sonunda bölgesel olarak ciltte atrofiye bağlı olarak incelleme gözlenebilir.¹⁰

Diabetes Mellitus: Karaciğerde glukoz ve glukojen yapımını artırmanın yanı sıra, kortikosteroidler periferdeki hücrelerde glukoz tüketimini azaltarak kan şekerini yükseltir ve karbonhidrat toleransını düşürürler.^{2,10}

Kas ve bağ dokularına etkileri: Kas DNA ve RNA'sını inhibe ederek kas yıkımını hızlandıran kortikosteroidlerin fibroblastlardaki etkileri nedeniyle deride incelme, kemik matrisinde azalma, ekimoz oluşumuna yatkınlık ve yara iyileşmesinde gecikmeler gözlenebilmektedir.^{2,10,13}

Osteoporöz ve osteonekroz: Uzun süre boyunca küçük dozlarda kullanılan kortikosteroidlerin osteoblast sayı ve aktivitelerini azaltmaları ve osteoklast oluşumunu uyarmaları sonucunda kemik yapımı bozulurken, yıkımında da artış meydana gelmektedir.¹⁶ Ayrıca distal tübüllerde kalsiyum rezorpsiyonu durdurulur ve kan kalsiyum düzeyi düşer; böylece parathormon uyarısı nedeniyle kemikten kalsiyum çıkışı artar.² Kısa sürede çok yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ise kemikte nekroz oluşumuyla sonuçlanır.^{10,13}

Geniş kullanım alanlarının yanı sıra, kortikosteroid uygulanmasından kaçınılması gereken bazı durumların varlığı da gösterilmiştir. Bunların başlıcaları kronik aktif enfeksiyöz hepatit, sistemik mikozlar, parazitözler ve bakteriyel/viral enfeksiyonlar, kortikoid alerjisi, mide/duodenum ülseri, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek ve kalp yetmezliği ve osteoporözdür.^{2,17}

Genel tıp alanındaki kullanımlarının yanı sıra, diş hekimliğinde topikal kortikosteroid uygulanmasının önerildiği durumlar da literatürde yer almaktadır:

1. Granülasyon dokusunun oluşumunu önlemek amacıyla vestibüloplastide,^{18,19}
2. Pulpitis ve akut apikal periodontitis tedavisinde, pulpa kuafajında, kanal tedavisi sonrası ağrının giderilmesinde,²⁰⁻²⁵
3. Rekürrent aftöz stomatit, coğrafik dil, liken planus gibi akut ve kronik oral mukozal lezyonların tedavisinde,^{6,26-30}
4. Papiller hiperplazi ve deskuamatif gingivitis tedavisinde,^{5,33}
5. Akut romatoid artrit, lupus eritematosus ve menopozda gözlenen oral yakınmalarn giderilmesinde kullanılmaktadır.³⁴

Sistemik uygulamalara ise; postoperatif ağrı ve ödemin azaltılmasında, aşırı duyarlılık halleri ve anafilaksi tedavisinde başvurulmaktadır.^{15,35}

Oral ve dental yan etkiler

Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi gören bireylerde ağız, çene ve dişler bölgesinde hastaya, doza ve süreye göre değişebilen sekonder etkiler gözlenebilmektedir. Bu hastalarda kemik metabolizmasındaki olumsuz etkiler sebebiyle çene kemiklerinin gelişim yetersizliği ve diş sürmesi gecikmesi görülebilir.¹⁷

İmmünoşüpresyon nedeniyle hastalar enfeksiyon riski altında olduklarından, oral bölgede *C. albicans*'in etken olduğu mantar enfeksiyonlarının yanı sıra fırsatçı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara rastlanmaktadır.^{15,36}

Hastalarda diyabete bağlı olarak yara iyileşmesi gecikmesi, ağız kuruluğu, çürük oluşumuna eğilim ve periodontal hastalıkların insidansında artış meydana geldiği bildirilmektedir.^{34,36}

Mental yakınmaları olan hastaların dental tedaviye yaklaşımları ve uyumları farklılık gösterebilmektedir.³⁷ Kas ve bağ dokularının etkilenmesine bağlı olarak pulpada kalsifikasyonların oluşması ve iyileşmede gecikme söz konusu olabilmektedir.^{30,39} Kortikosteroidlerin yarattıkları osteoporöz nedeniyle radyografilerde çene kemiklerinde incelme, spongiyöz kemikte trabekül kaybı ve fraktür riski meydana geldiği bildirilmektedir.³⁶

Etkili topikal steroid kullanımının seboreik diyatez ve buna bağlı olarak perioral dermatit yarattığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.⁴⁰

Dental yaklaşım

Bireylerin kortikosteroid kullanma süreleri, dozları, türevleri, kullanma şekli, yapılacak dental tedavinin boyutu ve kapsamı, hastanın anksiyete durumu gibi parametrelere bağlı olarak kortikosteroid uygulanmasında değişiklikler gerekebilmektedir. Bu nedenle, dental girişim öncesinde hastaların hekimleriyle konsültasyon yapılması önerilir.

Gün aşırı steroid tedavisi gören hastalarda hastanın steroid aldığı gün dental işlemlerin yapılması uygundur. Dental işlemlerin yapıldığı gün hastanın kullanmakta olduğu steroid dozu 2 katına çıkarılmalı, izleyen gün tek doz verilmeli ve daha sonraki günlerde, tedavide kullanılan normal doza dönülmelidir.³⁶

Günlük 5-60 mg steroid tedavisinde olan hastalarda ise cerrahi olmayan işlemler (dolgular, kron-köprü protezleri, kanal tedavisi) ve basit cerrahi girişimler (diş çekimi, küçük periodontal cerrahi işlemler) yapılacaktır; işlem günü en fazla 60 mg'a yükseltilmek üzere kullanılmakta olan steroid dozunun 2 katına çıkarılması ve 2 gün içinde normal doza düşürülmesi gereklidir. Hastada daha fazla stres yaratan büyük cerrahi işlemler (çoklu diş çekimi, 1/4 veya tüm çene periodontal cerrahi işlemleri, ileri cerrahi girişimler) maksimum steroid dozu altında gerçekleştirilmeli ve hastanın cerrahi işlem uygulanacak gün 60 mg prednison alması gerekir.³⁶

Dişhekimine başvurduğu tarihten 1 yıl öncesine kadar 20 mg'dan daha fazla steroid kullanan hastalarda hafif ve orta dereceli dental işlemlerde (dolgular, kron-köprü protezleri, kanal tedavisi, diş çekimi, küçük periodontal cerrahi işlemler) işlem günü 20-40 mg steroid; orta ya da ileri derecedeki ve genel anestezi gerektiren işlemler (çoklu diş çekimi, 1/4 veya tüm çene periodontal cerrahi işlemler, ileri cerrahi girişimler) için ise operasyon günü maksimum steroid dozu olan 60 mg kortikosteroid verilmelidir. Bu doz operasyon sonrası 2-3 gün içinde kademeli olarak kesilmelidir. Bu tedavi ve doz ayarlaması mutlaka hastanın hekimiyle konsültasyonu sonucu gerçekleştirilmelidir.³⁶

Ağız kuruluğunu gidermek amacıyla sprey ve damla şeklinde yapay tükürük preparatlarının kullanımına başvurulabilir. Kalsiyum fosfat, flor, koruyucu, kıvam verici ve tatlandırıcı maddeler içeren yapay tükürük preparatları tükürüğün tamponlama kapasitesini artırarak çürük oluşumuna engel olurlar. Ayrıca, tükürük stimüle edici olarak şekersiz limonlu tabletler ve sakızlar önerilebilir ve sistemik olarak pilokarpin, sevimelin uygulamasına başvurulabilir. Bu tür hastalarda çürük oluşumunu önlemek amacıyla topikal flor uygulamaları da önerilebilir.³⁶

Klorheksidin, 1/2 oranında sulandırılmış hidrojen peroksit içeren ağız gargaraları ağız hijyenini sağlamak ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla kullanılabilir.³⁶

İmmünoşüpresyona bağlı olarak viral ve fungal sepsis oluşumunun kolaylaşmasının yanı sıra, enfeksiyon belirtilerinin de maskelenebilmesi nedeniyle, doku travmalarının oluşabileceği dental girişimlerden önce antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından önerilen antibiyotik profilak-

sis, erişkinler için uygulamadan 1 saat önce 2.0 gr, çocuklar için 50 mg/kg amoksisilindir.

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören bireylerde osteonekroz riski bulunması nedeniyle ağızdaki fokal enfeksiyon odaklarının elimine edilmesi önerilmektedir.³⁶ Bununla birlikte, çene kemiklerindeki osteoporöz nedeniyle diş çekimi sırasında fraktür riski olduğu da göz önünde tutulmalı ve şüpheli olgular da bu açıdan radyografik inceleme yapılmalıdır.³⁶

Sonuç

Gerek medikal, gerekse dental uygulama alanları geniş olan kortikosteroidlerin oral bölgede oluşturdukları yan etkilerin dişhekimlerince bilinmeleri, bu tür hastalarda oluşabilecek patolojilerin ayrıntılı tanılmasının yapılması ve hastaların yaşam konforlarının sağlanması açısından yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Dökmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. Nobel Yayınevi, Edirne, 2000, 417-506.
2. Doğan SY. Kortison Tedavisi. (çeviri) Cortisonderivate in Klinik und Praxis. 9. Baskı, Başkent Ofset, Ankara, 1993.
3. Glick M. Glucocorticosteroid replacement therapy: A literature review and suggested replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 614-620.
4. Newman MG, van Winkelhoff AJ. Antibiotic and antimicrobial use in dental practice. 2nd ed., Quintessence, Illinois, ABD, 1990, 99-100.
5. Kırmaz C. Steroidler. <http://www.populemedikal.com/steroid.htm>, 28.04.2003.
6. Günbay Ş. Rekürrent aftöz stomatitler. *İzmir Dişhek Oda Derg* 1995; 7: 31-36.
7. Harvey PW, Healing G, Rees SJ, Everett DJ, Cockburn A. Glucocorticosteroid interactions with natural toxins: a mini review. *Nat Toxins* 1994; 2: 341-346.
8. Balk RA. Steroids for septic shock: back from the dead? (Pro). *Chest* 2003; 123 (Suppl): 490S-499S.
9. Kantemir İ. Tedavinin Esasları Farmakoloji. 2. Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 1960, 226.
10. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı, Lücan Matbaası, Ankara, 1986, 2277-2278.
11. Dorai-Raj A. The role of corticosteroids in rheumatology. *Aust Prescr* 1998; 21:11-14.

12. Wasserthell-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women; the Women's Health Initiative; a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
13. Akcasu A, Özuner Z, Eşkazan E. Temel Tıp Farmakolojisi (çeviri). 2.Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1989, 536.
14. Maxwell DL. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Biomed Pharmacother* 1990; 44: 421-427.
15. Ananth J, Ghadirian AM. Drug-induced mood disorders. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 59-75.
16. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 571-579.
17. Banlı O, Ünal A. Hacettepe-Farmakoloji Ders Notları. Metay Yayınları, Ankara, 1988.
18. Garland SD, Maloney PL, Doku HC. Local injection of corticosteroids with vestibuloplasty. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 308-313.
19. Yrastorza JA. Vestibuloplasty with skin grafting. *J Oral Surg* 1976; 34: 29-35.
20. Abbott PV. Systemic release of corticosteroids following intra-dental use. *Int Endod J* 1992; 25:189-191.
21. Chong BS, Pitt Ford TR. The role of intracanal medication in root canal treatment. *Int Endod J* 1992; 25: 97-106.
22. Hume WR, Massey WL. Keeping the pulp alive: the pharmacology and toxicology of agents applied to dentine. *Aust Dent J* 1990; 35: 32-37.
23. Langeland K, Langeland LK, Anderson DM. Corticosteroids in dentistry. *Int Dent J* 1977; 27: 217-251.
24. Negm MM. Intracanal use of a corticosteroid-antibiotic compound for the management of posttreatment endodontic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 435-439.
25. Santini A. The diagnosis, classification and treatment of acute pulpal pain by UK general dental practitioners: results of a survey. *Prim Dent Care* 1996; 3: 24-27.
26. Agarwal R, Saraswat A. Oral lichen planus: an update. *Drugs Today* 2002; 38: 533-547.
27. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 494-499.
28. Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patient with vesiculoerosive oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 257-263.
29. Regezi JA, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations. WB Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, ABD, 1993.
30. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.
31. Antonelli JR, Bachman R, Scherer W. Mucous membrane pemphigoid: a disease of the elderly. *Spec Care Dentist* 1991; 11:143-147.
32. Damoulis PD, Gagari E. Combined treatment of periodontal disease and benign mucous membrane pemphigoid. Case report with 8 years maintenance. *J Periodontol* 2000; 71: 1620-1629.
33. Koski OR, Rhyne RK, Correll RW, Craig RM. Irregular papular lesions of the hard palate. *J Am Dent Assoc* 1980; 101: 293-294.
34. Soory M. Hormone mediation of immune responses in the progression of diabetes, rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2:13-25.
35. Misch CE, Moore P. Steroids and the reduction of pain, edema and dysfunction in implant dentistry. *Int J Oral Implantol* 1989; 6: 27-31.
36. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Principles and practice of oral medicine. WB Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, ABD, 1995.
37. Björn I, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Backström G, Backström T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2026-2030.
38. Nasström K. Dentin formation after corticosteroid treatment. A clinical study and an experimental study on rats. *Swed Dent J Suppl* 1996; 115:1-45.
39. Symons AL, Henry AC, Chang S, Daley TJ, Harbrow DJ, Joseph BK. The effect of glucocorticosteroid treatment on dentine formation in the Lewis rat, a histological study. *Growth Factors* 2000; 18: 157-167.
40. Weber G. Perioral dermatitis, an important side-effect of corticosteroids. *Dermatologica* 1976; 152 (Suppl. 1): 161-172.

Yazışma Adresi:

Dr. Aslihan KAYA

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi,
Oral Diagnoz ve Radyoloji AD,
35100 – Bornova / İZMİR

Tel : (232) 388 10 81

Faks : (232) 388 03 25

E-posta : ayslihan@hotmail.com