

KORTİKOSTEROİDLERİN EKLEM KIKIRDAĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mustafa GÜLER*
Dr. Mehmet TOSUN*
Dr. Cihangir EREM**
Dr. Erdal MİSKİOĞLU***

ÖZET :

Kortikosteroidler eklem kıkırdağında histokimyasal, ultrastrüktürel ve histostrüktürel değişiklikler meydana getirirler. Bu makalede değişik romatizmal hastalıklarda zaman zaman ağrı ve inflamasyonu gidermek amacıyla kullanılan kortikosteroidlerin özellikle eklem ve eklem kıkırdağı üzerindeki yan etkileri değerlendirilmektedir.

Romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) ve diğer romatizmal hastalıklarda ağrı ve inflamasyonu gidermek amacıyla pek sık olmamakla birlikte kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak kortikosteroidlerin sistemik yan etkileri ile birlikte eklem ve özellikle eklem kıkırdağı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Kortikosteroid kullanılması düşünülen hastalarda hekim bu hususu bilmeli ve tedavi programını zarar dengesine göre ayarlamalıdır.

RA, OA ve diğer kas-iskelet sistemi hastalıklarında lokal veya sistemik olarak kullanılan kortikosteroidlerin yumuşak doku, kemik ve kıkırdak yailarda geçici veya kalıcı değişikliklere sebep oldukları gözlenmiştir. Bu faydalı veya zararlı değişiklikler değişik araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Özellikle eklem normal fnksiyonu için gerekli ve önemli olan eklem kıkırdağının yapısal ve fizyolojik durumu üzerine steroidlerin önemli yan etkileri olduğu kabul edilmektedir. Bu makalede değişik araştırmalarda gözlenen steroidlerin etkileri ve yan etkileri sunulmaktadır.

1948'de Hench ve arkadaşları ciddi RA'i olan 23 vakaya İM kortizon asetat vererek sonuçlarını incelediler. Hastaların tümünde eklem ağrıları hafiflemiş, objektif olarak eklem normal ısı ve ödeminde azalma gözlenmişti. Ancak kortizon tedavisinin kesilmesi bazı hastalarda semptomların erken geri dönmesine yol

* KTÜ Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** KTÜ Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Uzm. doktoru

*** KTÜ Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı araştırma görevlisi

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Güler, KTÜ Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı, 61080/TRABZON

açmış, bazılarında ise daha geç dönemde klinik bulgular alevlenmişti. Steroid kullananlarda bazı metabolik ve mental fonksiyonlar dahil yan etki şeklinde olumsuz değişiklikler gözlenmişti. Benzer etki ve yan etkiler başka değişik araştırmacılar tarafından da gözlenmiştir.

1951'de Thorn ilk olarak RA'li bir hastanın dizine hidrokortizon enjekte ederek inflamasyonda süratli bir lokal azalma gözledi. Hollander ve arkadaşları araştırmalarında kortizon ve hidrokortizon asetatın diz eklemine intraartiküler etkilerini araştırdılar. 129 hastaya yaptıkları 700 enjeksiyondan sonra önemli bir yan etki gözlemediler. Klinik bulgularda bariz düzelme meydana gelmiştir.

Zaco benzer bir çalışmada diz eklemine intraartiküler steroid enjeksiyonundan 6-8 saat sonra semptomlarda 4 gün -1 ay kadar süren düzelme gözledi.

Intraartiküler steroid enjeksiyonundan sonra eklem kıkırdağında oluşabilen değişiklikler şunlardır:

1- Radyolojik değişiklikler:

Kortikosteroid tedavisine eklem kıkırdağının dejeneratif değişiklikleri genellikle eşlik etmektedir. 1958'de Chandler ve Wright 48 hafta süreyle intraartiküler hidrokortizon asetat verdikleri diz eklemlerinin yandan fazlasında eklem kıkırdağında radyolojik dejeneratif değişiklikler gözlediler. Eklem hareketlerini sınırlayan ağrı ve inflamasyon giderilince eklem hareketliliği artmış ve eklemden daha fazla dejenerasyon ve hasar meydana gelmişti. Yani lokal koruyucu mekanizmalar steroidler ile suprese edilmiştir. Aynı araştırmacılar 12 ay süreyle hidrokortizon asetat kullanılan bir hastanın kalça eklemine avasküler bir artropati gözlediler.

2- Vasküler Değişiklikler:

Intraartiküler kortizon enjeksiyonundan sonra görülen kıkırdak yıkımının mekanizması tam anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar kortizon ve ACTH tedavisinin damarlarda hiperkoagülobiliteye yol açtığı ve tromboembolik epizodlar meydana getirdiği ve böylece femur ve humerus başına gelen kanda azalma olduğunu ileri sürmektedirler. Bazıları da steroidlerin meydana getirdiği vaskülitin eklemlerde kıkırdak yıkımına yol açtığını savunmaktadırlar. Murray özellikle kalça eklemine oluşan dejenerasyonun avasküler nekroza bağlı olarak geliştiğine inanmaktadır. Diğer bir grup araştırmacı da steroidlerin organizma için ikaz sistemi olan ağrı duyusunu gidermesi sonucu eklemlerin aşırı strese ve hareketliliği maruz kalarak eklemden dejenerasyonun meydana geldiğini savunmaktadırlar. Bütün bu nedenlerden dolayı Steinberg ve arkadaşları intraartiküler enjeksiyonları 3 veya 4 kez ile sınırlamayı tavsiye ederler. Intraartiküler enjeksiyonu takiben diğer NSAID'lar ile hastalığın takibi daha uygundur. Bununla birlikte NSAID'larda eklem üzerine olumsuz etkisi vardır. Hollander ve arkadaşları 7 yıllık periyot süresince takip ettikleri dejeneratif osteoartritli ilaç kullanmayan 100 hastada hızlanmış eklem kıkırdağı yıkım insidansının % 1'den az olduğunu bildirmektedirler.

3- Biokimyasal, fizyolojik ve ultrastrüktürel değişiklikler:

Clayton, kortizon asetatin kıkırdak üzerine yan etkilerini araştırmış ve yüksek dozlarda sıçanlarda kullanarak, sıçanların derisinde kondroitin sülfat sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Benzer sonuç radyosülfat uptake'i kullanarak Clark ve Umbreit tarafından xifoid kıkırdakta kondroitin sülfat sentezinde azalma şeklinde gözlenmiştir. Aksine olarak normal yetişkin sıçanlara kortizon asetat yerine hidrokortizon asetat verildiği zaman kondroitin sülfat sentezinde artış gözlenmiştir.

Tavşanlara intraartiküler kortizon enjeksiyonundan sonra kulak kıkırdağının gelişmesinde gecikme ve kulakta yumuşama gözlenmiştir. Sonuçta kortizonun hyalin kıkırdağın morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinde önemli bir matrix unsuru olarak rol oynayan kondroitin sülfatın sentezini ve depolanmasını geciktirdiği ve engellediği tesbit edilmiştir.

Steroidlerin kıkırdak üzerine olumlu etkilerinden bahseden çalışmalar da vardır. Thomas ve arkadaşları tavşanlarda uyguladıkları prednizolon tedavisinin A hipervitaminasyonun ilüik etkisini bloke ettiğini göstermişlerdir. Prednizolonun bu etkisi papainin kıkırdak üzerine olan geliştirici etkisine benzemektedir. Bu bulgular kortizon ve derivelerinin, kıkırdak yıkımını önlemek gayesiyle lizomomları satabilize etme özellikleri de olduğunu göstermektedir.

1961'de 3 günlük tavuk embriyolarında yapılan invitro bir çalışmada araştırmacılar kortizon ve hidrokortizonun kıkırdak büyümesini engellediği kondroitin sülfat içine radyosülfat uptake'ini azalttığını gösterdiler. DNA içeriğinde ise inhibe olmamıştı. Bu göstermektedir ki kortizonun primer etkisi, hücre canlılığını azaltmaktan veya hücre reprodüksiyonunu basitce inhibe etmekten ziyade sülfat uptake'ini engellemektedir. Başka bir çalışmada Lash ve Whitehouse benzer sonuçları elde ettiler.

Araştırmacılar kortizonun benzeri ilaçların etkilerinin birbirinden farklı olduğunu tesbit ettiler. Meselâ prednizon ve prednizolonun ciddi bir şekilde radyosülfat uptake'ini deprese etmelerine rağmen 6 metil prednizolonun böyle bir etkisi yoktur.

Collin ve Anilin 1959'da yaptıkları araştırmada hidrokortizon ile tedavi ettikleri hipofizektomili sıçanların kostal kıkırdaklarında sülfat fiksasyonunda inhibisyon gözlemişlerdir. Denko ve Bergenstal tarafından yapılan benzer araştırmada benzer bulgular elde edilmiştir.

Tritiated glisini (glisine 3 H) bir indikatör olarak kullanarak, kartilaj matriksinde protein sentezine aminoasid girişini incelemek için Mankin ve Conger tavşan dizlerine hidrokortizon asetate enjekte ettiler. Sonuçlar, verilen ilacın dozunda bağlı olarak glisinin protein sentezine girişinde süratli ve bariz bir azalmayı gösterdi. Verilen kortizon düşük dozlarda ise kesilince 3 gün içinde iyileşme olur. Halbuki yüksek dozlarda verilen doz kesildikten 6 hafta sonra iyileşme görülür. Kortizon kullanıldıktan sonra protein sentezinde maksimum azalma enjeksiyondan

6 saat sonra oluşmaktadır. Aminoasit indikatörü olarak "glisin 14C" kullanılarak yapılan benzer başka bir çalışmada 2 saat gibi kısa bir süre içinde protein sentez hızında arız bir azalma tesbit edildi. İntraartiküler enjeksiyonun protein sentezi üzerine etki hızı, intramusküler yoldan verilen kortikosteroidlere nazaran iki kat fazladır. Kortizon preparatlarının subkütan enjeksiyonları da kıkırdak yapısını etkilemektedir. 3 haftalık faralere kortizon asetatı subkütan enjeksiyon şeklinde veren araştırmacılar 4 saat içinde kıkırdak ultrastrüktüründe değişiklikler gözlediler. Bu değişiklikler golgi organında ve endoplazmik retikülümde kaba değişimler ve protein polisakkarid sentezinde inhibisyon ve membran geçirgenliğinde artma olarak sayılabilir. Behreus ve arkadaşları benzer çalışmalarda aynı sonuçları buldular.

4- Biomekanik ve histolojik değişiklikler:

1969'da Kopta ve Blosser arthrotomi ve meniskektomi yapılan tavşan dizlerinde intraartiküler metil prednizolon asetatın etkilerini araştırdılar. Cerrahi girişimi takiben diz eklemine 6 ay süreyle aylık enjeksiyonlar yapıldı. Daha sonra eklem kıkırdagının mekanik ve histolojik analizi yapıldı.

Tibial eklem kıkırdagının elastisitesinde azalma ve mikroskopik dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Mikroskopik olarak matrixte proteopolisakkarid kaybı, kondrositlerin sayısında azalma ve dejenerasyon matrixde multipl çatlaklar, kollajen boyasında bozulma ve kümelenme ve mukoprotein ihtiva eden kistler gözlemlendi. Bu bulgular protein sentezindeki bozulmayı göstermektedir. Sistemik etki olarak nistagmus, vertigo ve adrenal bez atrofisi gözlemlendi.

TARTIŞMA

1951'de Thom tarafından RA'lı bir hastanın diz eklemine hidrokortizon enjeksiyonundan itibaren intraartiküler steroid bileşiklerinin antienflamatuar etkileri bilinmektedir. Kortikosteroidler sadece semptomatik rahatlık sağlamazlar, kısmi veya komplet remisyon sağlarlar. Süratli etkileri nedeniyle klinik kullanımı taraf tar bulmuştur. Ancak yan etkiler unutulmamalıdır. Bu yan etkiler metabolizma ve mental durumda değişme, ağırlık kaybı, önemli radyolojik değişiklikler, eklem kıkırdagı elastikliğinde kayıp, kıkırdakta biokimyasal değişiklikler ve dejenerasyon, kondrositler ve matrixde mikroskopik ve ultrastrüktürel değişiklikler olarak sayılabilir. Bu yan etkiler hatırlanarak tedavi programı içinde medikal tedaviye ağırlık verilmeden fizik tedavi programı ile kombine edilmelidir. Özellikle egzersizin eklem kıkırdagı üzerinde olumlu etkisi bilinmektedir. Aksine immobilizasyon, akut inflamasyon gibi ağırlı durumlara bağlı hareketsizlik veya alçı, splint cihaz gibi araçlarla immobilizasyon durumlarında olduğu gibi yetersiz egzersiz ve hareketsizlik eklem kıkırdagı üzerine olumsuz etki yaparlar. İmmobilizasyonun etkileri kondrositlerde dejenerasyon, kondrositlerin ölümü ve matrix komponentlerinin yapımında azalmadır. Steroidlerin olumsuz egzersizin olumsuz etkileri bilinmekle birlikte iki tedavi şeklinin birlikte etkisi pek araştırılmamıştır. Atlalarda intraartiküler steroid enjeksiyonundan sonra yoğun

egzersiz programı yaptırılmış ve kıkırdak üzerine steroidlerin olumsuz etkilerinin dahada arttığı gözlenmiştir.

Pasit egzersizlere kıyasla, ağırlıkla yapılan egzersizlerin (steroid enjeksiyonundan sonra) kıkırdak üzerine olumsuz etkileri daha da fazladır.

SUMMARY

The Effects of Corticosteroids on Articular Cartilage

Corticosteroids have a number of adverse effect on articular cartilage and give rise to some histochemical, ultrastructurel and histosturcturel changes. In this article, the effects and deleterious effects of corticosterids which have been used for the alleviation of pain and inflammation in RA, OA and other rheumatic diseases were discussed.

KAYNAKLAR

- 1- Katz WA: Rheumatic Diseases Diagnosis and Management. Phil, PA, JB, Lippincot Co, 1977, pp: 882-883.
- 2- Lash JW, Whitehouse MW: Effects of steroid hormones and some antiinflammatory agents upon in vitro chondrogenesis. Lab Invest, 10: 388-396, 1961.
- 3- Mc Donough AL: Effects of Corticosteroids on articular cartilage. Physical Therapy, 62 (6): 835-838, 1982.
- 4- Miller RT, Restifo RA: Steroid arthropathy. Radiology, 86: 652-657, 1966.
- 5- Murray RO: Steroids and the skeleton. Radiology, 77: 729-743, 1961.
- 6- Shaw NE, Lacey E: The influence of corticosteroids on normal and papain-treated articular cartilage in the rabbit. J Bone Join Surg 55: 197-205, 1973.
- 7- Thomas L, Mc Clusky, RT, Weissman G: Prevention by cortisone of the changes in cartilage induced by an excess of vitamin A in rabbits. Am J Pathol, 42: 271-279, 1963.