



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
BİTİRME TEZİ

**ORAL MUKOZA HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE
KORTİKOSTEROİD KULLANIMI**

KAMİLE DAĞYAR
0801160165

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KIVANÇ BEKTAŞ KAYHAN

NİSAN-2021

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan'a, desteklerini esirgemeyen arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	1
2. KORTİKOSTEROİDLER	1
2.1. Kortikosteroidlerin Biyosentezi	1
2.2. Glukokortikoidler	3
2.2.1. Farmakokinetik Özellikleri	3
2.2.1.1. Plazma Seviyesi.....	3
2.2.1.2. Emilim ve Dağılım	3
2.2.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon	4
2.2.2. Farmakolojik ve Fizyolojik Etkiler.....	4
2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri.....	4
2.2.2.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri.....	5
2.2.2.3. Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri.....	5
2.2.2.4. Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri.....	5
2.2.2.5. Antiinflamatuvar ve İmmüsupresif Etki.....	5
2.2.2.6. Böbrekler Üzerine Etkileri	6
2.2.2.7. Hemapoetik Sistem Üzerine Etkileri	7
2.2.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	7
2.2.2.9. Çizgili Kas, Cilt ve Bağ Dokusu Üzerine Etkileri.....	7
2.2.2.10. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri.....	7
2.2.2.11. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	7
2.2.2.12. Diğer Etkileri	8
2.2.3. Yan Etkileri.....	8
2.2.3.1. Kütanöz Yan Etkiler	8
2.2.3.2. Osteoporoz	8

2.2.3.3. Osteonekroz	9
2.2.3.4. Endokrin Sistem ve Metabolizma Etkileri	9
2.2.3.5. Miyopati	9
2.2.3.6. Büyümenin İnhibisyonu.....	9
2.2.3.7. Göz Komplikasyonları	10
2.2.3.8. Enfeksiyon.....	10
2.2.3.9. Kardiyovasküler Bozukluklar	10
2.2.3.10. Gastrointestinal Etkiler	10
2.2.3.11. Adrenal Yetmezlik.....	11
2.2.3.12. Nöropsikiyatrik Etkiler.....	11
3. KORTİKOSTEROİDLERİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI	11
4. KORTİKOSTEROİDLERİN KONTRAENDİKASYONLARI	12
5. KORTİKOSTEROİD PREPARATLARI.....	12
6. KORTİKOSTEROİDLERİN KULLANIM ŞEKLİLLERİ.....	13
7. KORTİKOSTEROİDLERİN DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIMI.....	14
7.1. Oral Mukoza Lezyonlarında Kullanımı.....	14
7.1.1. Oral Liken Planus	18
7.1.1.1. Etiyolojisi.....	18
7.1.1.1.1. Psikojenik Faktörler	19
7.1.1.1.2. Genetik Faktörler	19
7.1.1.1.3. Sistemik Faktörler	19
7.1.1.1.3.1. Hepatit C	19
7.1.1.1.3.2. Hipertansiyon ve Diabet	20
7.1.1.1.3.3. Tiroid Disfonksiyonu.....	20
7.1.1.1.3.4. Graft Versus Host.....	20
7.1.1.1.4. Sistemik İlaç Kullanımı	20
7.1.1.1.5. Tetikleyici Faktörler.....	20
7.1.1.2. Klinik Özellikler	21
7.1.1.2.1. Retiküler Liken Planus	23
7.1.1.2.2. Eroziv Liken Planus	24
7.1.1.3. Histopatolojik Özellikler.....	25
7.1.1.4. Prognoz.....	25
7.1.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	26

7.1.1.6. Tedavi	26
7.1.1.6.1. Kortikosteroidler ile Tedavi	28
SONUÇ	31
KAYNAKÇA	32

KISALTMALAR LİSTESİ

- DHEA:** Dehidroepiandrosteron
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
ASD: Androstenedion
CRH: Kortikotropin salıcı hormon
ACTH: Adrenokortikotrop hormon
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
KBG: Kortikosteroid bağlayıcı globulin
ELAM: Endotelyal lökosit adezyon molekülü
ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü
PLA2: Fosfolipaz A2
MIF: Makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü
PAF: Trombosit aktive edici faktör
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH: Tiroid uyarıcı hormon
GİB: Göz içi basıncı
NSAID: Nonsteroid antienflamatuar ilaç
HPA: Hipotalamus-pituitary-adrena
TME: Temporomandibuler eklem
TC: Topikal kortikosteroidler
TA: Triamsinolon asetonid
OLP: Oral liken planus
HLA : İnsan lökosit antijeni
IFN- γ : İnterferon gamma
TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa
LP: Liken planus
OLR: Oral likenoid reaksiyon
HCV: Hepatit C virüs
GVHD: Graft versus host hastalığı
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
KS: Kortikosteroid

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Doğal ve Sentetik Kortikosteroidler [1]	13
Tablo 2: Kortikosteroid Preparatları ve Kullanımları [28,25]	17
Tablo 3: Liken Planus Klinik Tipleri [38]	21

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kortikosteroidlerin Biyosentezi [8]	2
Şekil 2: Plak Tipinde Liken Planus [33]	22
Şekil 3: Papüller Ülseratif Tipte Liken Planus [38]	22
Şekil 4: Atrofik ve Plak Tipinde Liken Planus [30]	22
Şekil 5: Retiküler Liken Planus [30]	23
Şekil 6: Eroziv Liken Planusta Ülserasyon [29]	24
Şekil 7: Deskuamatif Gingivitis [29]	24
Şekil 8: OLP’de Algoritmik Tedavi [44]	27

ÖZET

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanır, steroid yapılı hormonlardır ve sentezle aynı yapıdaki analogları üretilir. Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç türlü steroid hormon sentez edilir. Kolesterol, tüm adrenal steroidogenezin öncüsüdür ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile kortikosteroidlerin salınımı düzenlenmektedir.

Glukokortikoidler, güçlü antiinflamatuvar, antiallerjik, immün süpresif ve hastalık modifiye edici etkilere sahiptirler, bu sebeple birçok inflamatuvar, allerjik ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Kortikosteroidler akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin sentezini engeller ve böylece antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Glukokortikoidlerin karbonhidrat, yağ, protein metabolizması, böbrekler, kemik metabolizması, hemapoetik sistem, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, santral sinir sistemi, çizgili kas, cilt ve bağ dokusu olmak üzere birçok doku, organ ve sistem üzerinde önemli etkileri vardır.

Öte yandan kortikosteroidler özellikle kontrolsüz veya yanlış kullanıldıklarında, birçok istenmeyen ciddi yan etkilere neden olabilen ilaçlardır. Bu sebeple kortikosteroidlerin kullanımı düşünüldüğünde, endikasyonları, kontrendikasyonları, yan etkileri ve etkinlikleri iyi değerlendirilmeli ve sonrasında kullanımına karar verilmelidir. Yüksek dozlarda kullanıldığında ciddi komplikasyonları önlemek için hastaları yakından takip etmek çok önemlidir, kortikosteroid kullanımının kontraendike olduğu durumlar iyi bilinmeli ve bu durumlarda kullanılmamalıdır.

Yaygın olarak kullanılan birçok sentetik glukokortikoid mevcuttur. Bu ajanlar topikal, intraartiküler, nazal, inhalasyon olmak üzere lokal olarak veya sistemik olarak kullanılabilirler. Glukokortikoidler, primer hastalık mekanizmalarına müdahale etmezler, ancak antiinflamatuvar ve immünosüpresif etkileri nedeniyle diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, özellikle oral mukoza hastalıklarında önemli bir yere sahiptir. Travmatik ülser, rekürrent aftöz stomatit, eroziv liken planus, eritem multiforme, lupus eritematosus, pemfigus vulgaris, mukoz membran pemfigoid, graft-versus-host gibi oral mukozayı etkileyen birçok hastalıkta kullanımları endikedir.

Liken planus, deri, saç, tırnaklar ve mukozal yüzeyleri tutabilen inflamatuvar bir mukokutanöz hastalıktır. Oral liken planus klinik olarak farklı tiplerde görülebilir, semptomatik olan atrofik ve eroziv oral liken planus tedavi gerektirir. Liken planusun kutanöz lezyonları kendi kendini sınırlayan ve kaşıntılı olabilirken, oral lezyonlar genellikle kroniktir ve hafiflemez. Küratif tedavisi bulunmadığından tedavi semptomatiktir. Liken planusun oral lezyonlarının tedavisinde kortikosteroidler ilk tercih edilen ajanlardır ve tedavide önemli rolü vardır. Topikal kortikosteroidler OLP tedavisinde hafif ve orta dereceli lezyonlarda kullanılır. Sınırlı lezyonlarda krem, merhem, jel formları kullanılabilirken, geniş alana yayılmış lezyonlarda gargara formu kullanımı daha uygundur. Topikal tedaviye cevap alınamayan durumlarda ise intralezyonel kortikosteroid kullanımı düşünür. Geniş alanlara yayılmış ve çok fazla lezyonun olduğu durumlarda sistemik kortikosteroid kullanımı endikedir.

Bu tez çalışmasında kortikosteroidlerin farmakokinetik özellikleri, fizyolojik etkileri, yan etkileri, klinik kullanım alanları, kortikosteroid preparatları ve diş hekimliğinde oral mukoza hastalıklarının tedavisinde kullanımı hakkında bilgi vermek ve oral mukozada görülen liken planus tedavisinde kortikosteroid kullanımı, dozajı ve uygulamasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

SUMMARY

Corticosteroids are steroid hormones secreted by the adrenal cortex, and analogs of the same structure obtained by synthesis. Three types of steroid hormones with physiological activity are synthesized in the adrenal cortex. Cholesterol is the precursor of all adrenal steroidogenesis, and the release of corticosteroids is regulated by corticotropin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Glucocorticoids have strong anti-inflammatory, antiallergic, immunosuppressive and disease-modifying effects, so they are essential drugs used in the treatment of many inflammatory, allergic and autoimmune diseases. Corticosteroids inhibit the synthesis of acute phase reactants, complements and cytokines and thus exhibit anti-inflammatory activity. Glucocorticoids have important effects on many tissues and organs including carbohydrate, fat protein metabolism, kidneys, bone metabolism, hematopoietic system, cardiovascular system, endocrine system, central nervous system, striated muscle, skin and connective tissue.

On the other hand, corticosteroids are drugs that can cause many unwanted serious side effects, especially when used uncontrolled or incorrectly. For this reason, when the use of corticosteroids is considered, the indications, contraindications, side effects and efficacy should be well evaluated and the use should be decided afterwards. When used in high doses, it is very important to follow the patients in order to prevent serious complications and situations where corticosteroid use is contraindicated should be well known and should not be used in these situations.

There are many common synthetic glucocorticoids available. These agents can be used locally as topically, intraarticularly, nasally, or by inhalation, or systemically. Glucocorticosteroids do not interfere with primary disease mechanisms, but are widely used in dentistry due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects, especially in oral mucosal diseases. It is indicated in many diseases affecting the oral mucosa such as traumatic ulcer, recurrent aphthous stomatitis, erosive lichen planus, erythema multiforme, lupus erythematosus, pemphigus vulgaris, mucous membrane pemphigoid, graft-versus-host.

Lichen planus is an inflammatory mucocutaneous disease that can involve the skin, hair, nails, and mucosal surfaces. Oral lichen planus can be seen in different types clinically, and symptomatic atrophic and erosive oral lichen planus require treatment. While cutaneous lesions of lichen planus can be self-limiting and itchy, oral lesions are often chronic and not alleviated. Treatment is symptomatic since there is no curative treatment. Corticosteroids are the first choice agents in the treatment of oral lesions of lichen planus and have an important role in treatment. Topical corticosteroids are used in the treatment of OLP in mild to moderate lesions. While cream, ointment, and gel forms can be used in limited lesions, gargle form is more suitable for lesions spread over a large area. In cases where there is no response to topical treatment, intralesional corticosteroid use is considered. Systemic corticosteroid use is indicated in cases where there are large areas and many lesions.

In this thesis, it was aimed to give information about the pharmacokinetic properties of corticosteroids, their physiological effects, side effects, clinical uses, corticosteroid preparations and their use in the treatment of oral mucosa diseases in dentistry, and to evaluate the use, dosage and application of corticosteroids in the treatment of lichen planus in the oral mucosa.

1.GİRİŞ

Kortikosteroidler 1935'te keşfedilmiştir ve uzun yıllardır alerjik ve enflamatuar hastalıkların tedavisinde, uygunsuz bağışıklık sistemi eylemlerinin baskılanmasında kullanılan önemli terpotik ajanlardır [1,2]. Kortikosteroidler adrenal kortekste doğal olarak sentezlenir ve laboratuvarlarda ilaç olarak sentetik analogları üretilir. Adrenal kortekste sentezlenen kortikosteroidler karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasında, bağışıklık sistemi ve su-tuz dengesinin düzenlenmesinde, inflamasyonun baskılanmasında önemli yere sahiptir [3].

Kortizon tarihte ilk defa safra asitlerinden klinik bir deney için üretilmiştir ve romatoid artritinin remisyonunu sağlamak için kullanılmıştır [4]. Sentetik steroidler genellikle sığırdan elde edilen kolik asit ya da bitkilerde bulunan steroidal sapogeninlerden sentezlenir. Bu steroidlerin modifiye edilmesi ile üretilen, farmakolojik ve terapötik öneme sahip büyük bir sentetik steroid grubu mevcuttur [5].

2. KORTİKOSTEROİDLER

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç türlü steroid yapılı hormon üretilir, bunlar ve onların prekürsörleri kan dolaşımına salgılanır [6]. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizoldür ve intermediyer metabolizma ve immün fonksiyon üzerine önemli etkileri bulur. İkincisi, mineralokortikoid hormon olan aldosterondur ve esas olarak tuz tutucu aktiviteye sahiptir [5,7]. Kortizol ve aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncü adrenal korteks hormon türü 19 karbonlu steroid olan androjenlerdir. Başlıca antrojenler dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA sülfat (DHEAS), androstenediondur(ASD) [7].

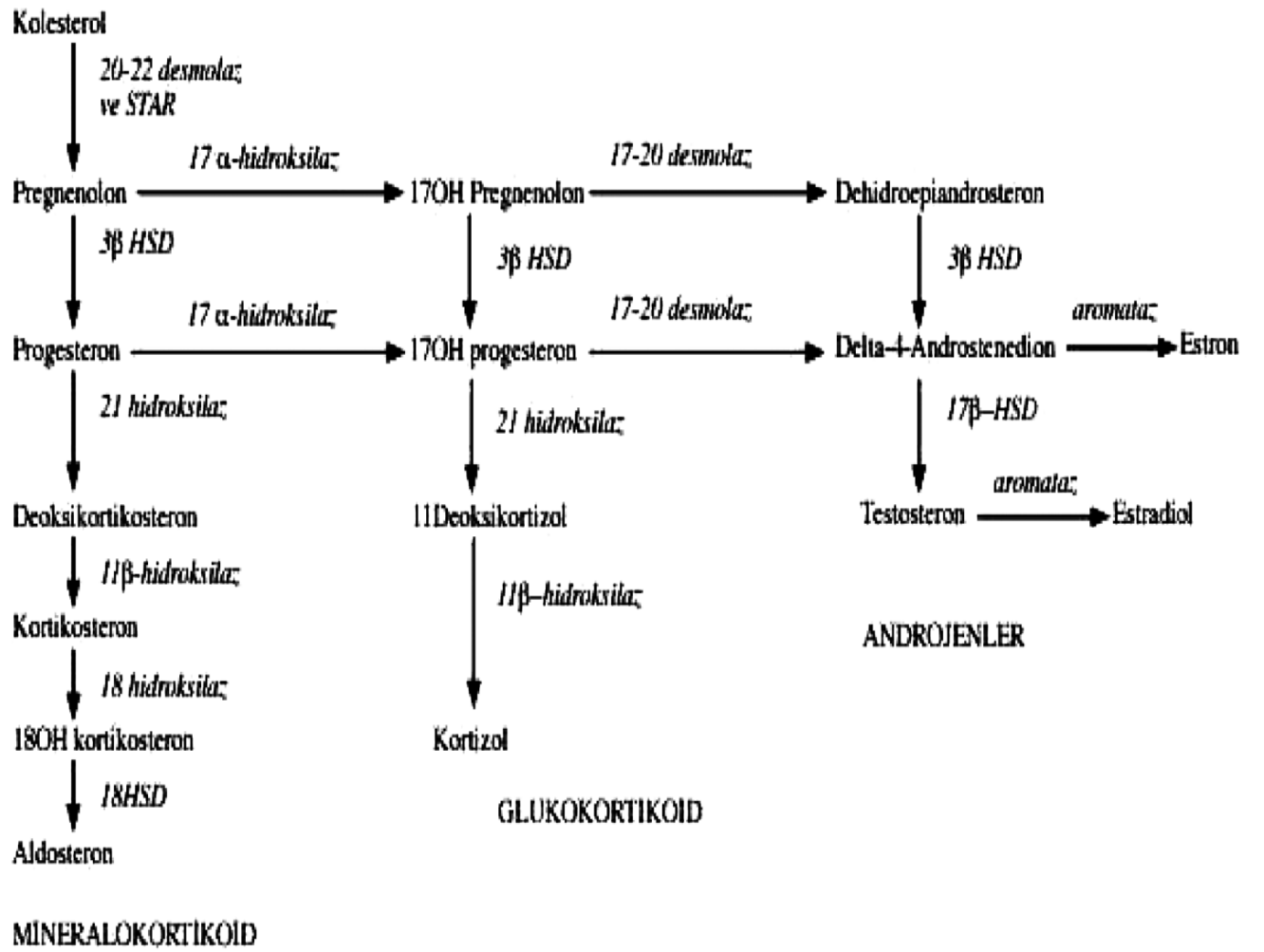
2.1.Kortikosteroidlerin Biyosentezi

Kortikosteroidler adrenal bezden salınan hormonlardır. Sentezleri hipotalamusdan salınan “Kortikotropin Salıcı Hormon” (CRH) ve ön hipofiz bezinden salınan “Adrenokortikotropik Hormon” (ACTH) tarafından kontrol edilir. Aynı zamanda plazma serbest kortizolü de hipotalamusa ve ön hipofize direkt negatif feedback etki ile bu iki hormonun salınmasını kontrol eder [8].

Kolesterol, tüm adrenal steroidogenezin öncüsüdür (Şekil 1). Bu kolesterolün temel kaynağı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol şeklinde dolaşımdan sağlanır. Alım, adrenal doku üzerinde bulunan spesifik hücre yüzeyi LDL reseptörleri tarafından yapılır; LDL daha sonra reseptör aracılı endositoz yoluyla içselleştirilir. Elde edilen veziküller lizozimlerle birleşir ve hidrolizin ardından serbest kolesterol üretilir. Ayrıca adrenal korteks hücreleri Asetil Co-A'dan az miktarda olsa da kolesterol sentez edebilirler [9]. Daha sonra mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan P450 scc enzimi tarafından kolesterolün yan zinciri koparılarak pregnonolon oluşturulur. Bir sonraki aşama izomerizasyon ve dehidrojenasyondur. İzomerizasyon pregnonolonda C-5 ve C-6 arasındaki çift bağın C-5 ve C-4 arasına kaydırılması suretiyle olur. Ayrıca 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimin tip 2 izozimin yaptığı dehidrojenazla C-3 pozisyonundaki hidroksil keto grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak progesteron oluşur. Daha sonra sırasıyla C-17, C-21 ve C-11 (aldosteron

sentezinde C-17 yerine C-18) karbonları hidroksillenir. Bu olayları 17 α -hidroksilaz, steroid 21-hidroksilaz, steroid 11 beta –hidroksilaz ve steroid 18-hidroksilaz enzimleri yaparlar [7].

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşıp stoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşerek etkinliklerini gösterirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı glukokortikoid reseptörü ve mineralokortikoid reseptörü vardır [7].



Şekil 1: Kortikosteroidlerin Biyosentezi [8]

2.2.Glukokortikoidler

Kortikosteroidlerden sadece glukokortikoidler immün ve inflamatuvar yanıtı inhibe ederler. Primer glukokortikoid adrenal korteksten salınan kortizoldür. Relatif aktivite ve potensleri farklı birçok sentetik glukokortikoid üretilmiştir [10]. Kortizolun majör sentetik analogları prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon ve deflazakorttur [6].

2.2.1.Farmakokinetik Özellikleri

2.2.1.1.Plazma Seviyesi

Kortizol salınımı günlük ortalama 6-8 mg/m²'dir. Plazma kortizol düzeyleri sabah saat 08.00 civarında ve özellikle öğle yemeği olmak üzere yemeklerden sonra doruğa ulaşır. Günlük salgılamının %70'i gece yarısı ve sabah 09.00 arasındadır. Salgılama hızı ve plazma düzeyi öğleye kadar hızlı ve sonra da yavaş olarak düşer ve gece yarısından sonra saat 02.00-03.00 arasında minimuma iner. Plazmadaki ACTH düzeyi de kortizole paralel seyir gösterir. Dolayısıyla, bir gün içerisindeki, kortizol salınımı dört fazdır. Sekresyonun en düşük olduğu dönem, uykudan önceki dört saat ve uykudan sonraki iki saattir. Uykunun 3. ve 5. saatlerinde ilk salım başlar, bunu uykunun 6. ve 8. saatleri ve uyandıktan sonraki ilk 1 saat içinde salınan ana salım fazı izler. Uyandıktan sonraki 2. ve 12. saatler arasında da kortizol salımı aralıklıdır [11].

Kortizol salgılanması, fiziksel veya psikolojik stres durumunda artar [2]. Stres durumlarında salınan kortizol, günlük salınan miktarın 10 katına kadar çıkar [11]. Bu stres durumuna ciddi enfeksiyonlar, büyük travmalar ve hastalıklar örnek verilebilir. Fiziksel veya zihinsel stres sırasında günlük üretimin 150-200 mg'a yükselebileceğine dair klinik kanıtlar vardır. Sepsis dahil iltihapla ilişkili ciddi kronik hastalıkta, adrenal bezin maksimum seviyelerde kortizol üretme yeteneği bozulur. Bu durum göreceli adrenal yetmezlik olarak tanımlanır ve hidrokortizon takviyesi gerekli olabilir. [2].

2.2.1.2.Emilim ve Dağılım

Kullanılabilir kortikosteroid formülasyonları oral, intravenöz, intramüsküler, intraartiküler, soluma için aerosol ve topikal formlardır. Kortikosteroidler gastrointestinal sistemde kolayca emilir ve yüksek proteine bağlıdır [1]. Kortizol, oral yolla %96 oranında emilirken, rektal yolla %2 oranında emilir. Topikal emilimi, ise derideki inflamasyonun derecesi, ürünün konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır [11].

Plazmada kortizol %90 oranında, kortikosteroid bağlayıcı globuline (KBG, transkortin) , bir kısmı ise α_2 globuline de bağlanır. Geri kalanı ise kortizole afinitesi düşük olan albumine bağlıdır ve hedef hücrelere etki edebilir. Bu oran fazla yüksek değildir. Hidrokortizon en fazla bağlanandır ve %80 oranında bağlanır. Plazmada kortizol düzeyleri 20-30 mcg/dL üzerine çıktığında KBG doygunluğa ulaşır ve serbest kortizol düzeyi yükselir [11]. Transkortin konsantrasyonu östrojen tarafından artırılır, bu nedenle gebelerde, oral kontraseptif kullananlarda veya östrojenlerle tedavi edilenlerde düzeyi yüksektir. Bu durumda serbest glukokortikoid miktarı pek yükselmeden, total konsantrasyon artar. Plazma albumin

düzeyi düşük olan hastalar, glukokortikoid ilaçlara, normal kimselere oranla daha duyarlıdır [7].

2.2.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon

Dolaşımdaki kortizolün yarılanma ömrü normalde yaklaşık 60-90 dakikadır. Yüksek miktarlarda hidrokortizon (kortizolün farmasötik prepatı) uygulandığında veya stres, hipotiroidizm ya da karaciğer hastalığı durumlarında bu süre uzamaktadır [5]. Hidrokortizonun plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 1.5 saatdir. Hidrokortizonun sentetik analogları genellikle daha uzun yarı ömürlere sahiptir; güçlü uzun etkili bileşik deksametazon, yaklaşık 4 saatlik bir plazma yarı ömrüne ve yaklaşık 2 günlük bir doku yarı ömrüne sahiptir [12].

Kortizolün sadece %1'i serbest kortizol şeklinde idrar ile değişmeden atılmaktadır; kortizolün yaklaşık %20'si karaciğere ulaşmadan önce böbreklerde ve mineralokortikoid reseptörü bulunan diğer dokularda 11-hidroksisteroid dehidrogenaz tarafından kortizona dönüştürülmektedir [5].

Kortizolün büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmektedir. Günlük üretilen kortizolün yaklaşık üçte biri idrarda dihidroksiketon metabolitleri şeklinde atılmaktadır ve 17-hidroksisteroidler şeklinde ölçülmektedir. Birçok kortizol metaboliti, karaciğerde C3 hidroksili ile glukuronik asit ve C21 hidroksili ile sülfat konjugasyonuna uğramakta ve bu metabolitler daha sonra idrar ile atılmaktadır [5].

2.2.2. Farmakolojik ve Fizyolojik Etkiler

2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler serum glukoz düzeylerini yükselterek insülin salınımını stimüle ederler [5]. Karaciğerde glukoneojenezi artırır. Bu olay glisoneojenezde rol oynayan fosfoenolpiruvat karboksilaz, fruktoz-1, 6-difosfataz ve glikoz-6-fosfatazı ve ayrıca aminoasitleri piruvata dönüştüren trans aminazları indüklemelerine, hücrelerde protein sentezini inhibe etmelerine ve proteolizi artırmaları sonucu, glikoz substratı olan aminoasitleri artırmalarına bağlıdır [7]. Kas hücrelerinin glukoz alımını inhibe ederler. Yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere glukoz girişini azaltırlar, dolayısıyla kan glikozunu yükselterek hiperglisemiye neden olurlar. Glukoz toleransını bozabilirler [6]. Kan glikoz düzeyindeki artış fazla olursa (%50 ve fazlası) buna adrenal diyabet denilir. Bu durumda verilen insülin kan glikoz düzeyini orta derecede düşürür, pankreatik diyabetteki cevap alınamaz zira dokular insüline dirençli hale gelmiştir [13].

2.2.2.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

Karaciğer hariç tüm diğer hücrelerde protein depolarını azaltırlar. Bu hem protein sentezinin azalması (antianabolik etki) hem de protein yıkımının artmasından (katabolik etki) olur. Her iki etki de amino asitin ekstrahepatik dokulara taşınmasının azalması sebebiyle olabilir; bu muhtemelen önemli bir neden değildir, çünkü kortizol ayrıca özellikle kas ve lenfoid doku olmak üzere birçok ekstrahepatik dokuda RNA ve sonraki protein sentezinin oluşumunu bastırır [14]. Çizgili kaslara ve diğer dokuların hücrelerine (karaciğer hariç) aminoasit girişini azaltırlar, anabolik etkilerinde ve plazmada aminoasit düzeyini yükseltmelerinde bu olay rol oynar. Böylece dokulardan karaciğere, aminoasitlerin transferinin ve karaciğer hücrelerine girişinin artırılması, onların karaciğerde deamine edilerek bir yandan da glukozla dönüşmelerini ve glikojen yapımını, öte yandan üre ve amonyak oluşumunu fazlaştırmakla idrarla azot kaybını artırır, azot balaıçosunu negatifleştirir; ayrıca hepatositlerde protein sentezinin artırır [7].

2.2.2.3. Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler yağ hücrelerine glikoz girişini azaltırlar; lipolitik hormonların yaptığı lipolizi fasilite ederler [7]. Glikozdan türetilen a-gliserofosfat, bu hücrelerde trigliseritlerin hem depolanması hem de korunması için gereklidir ve yokluğunda yağ hücreleri yağ asitleri salmaya başlar. [14].

İnsülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve yüksek dozda verildiklerinde lipolizi hızlandırır. Adipositlerden serbest yağ asiti ve gliserol çıkışını artırır [7]. Artmış insulin sekresyonu lipogenezi stimüle etmekte ve daha az oranda lipolizi inhibe etmektedir [5]. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu vücuttaki yağ dağılımını değiştirirler, gövdede yağ oranı artarken ekstremitelerde azalır [7].

2.2.2.4. Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler, doz ile orantılı olarak, bağırsaktan kalsiyum emilimini inhibe eder. Buna yanıt olarak parathormon salgısını artırır. Böbreklerden, kalsiyum atılımını artırır. Gonadotropin sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle, seks hormonu düzeylerini azaltırlar [11].

Glukokortikoidlerin osteoklast işlevi üzerindeki etkileri tartışılmaktadır, ancak osteoblast fonksiyonu, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir ve bunun sonucunda glukokortikoidlerle bağlantılı olarak osteopeni ve osteoporoz görülür. Bu durum patolojik kırıklara sebep olabilir [9].

2.2.2.5. Antiinflamatuvar ve İmmünesupresif Etki

Kortikosteroidler ile iltihap olayı hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irritasyon, osı, immünolojik sataşma gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın erken ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları inhibe ederler. Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemezler [7].

İnflamasyon, nedeninden bağımsız olarak etkilenen dokuya lökositlerin ekstravazasyonu ve infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu olaylar, beyaz hücre adezyon moleküllerinin endotel hücreleri üzerindeki bir seri kompleks etkileşimi ile gerçekleşmektedir

[5]. Bunun için lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)' in sayısının artırılması gerekir. Bu durum glukokortikoidler tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca aktive edilmiş monosit ve makrofajlar tarafından salınan ve kemotaktik ve vazodilatör nitelikteki etkileri nedeniyle bu hücrelerin damar dışına migrasyonunu artıran arakidonik asit metabolitlerinin(eikozanoidlerin) oluşumunu azaltırlar. Bunu fosfolipaz A2 (PLA2) enzimini inhibe ederek yaparlar. İltihap olayına eşlik eden akut faz reaktanlarının makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından sentezini inhibe ederler. Ayrıca iltihap yapıcı sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, INF- γ , GM-CSF, TNF- α) sentezi ve salınımını inhibe ederler [7].

Makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü (MİF) salgılamaları, iltihap oluşumunda önemli rol oynar. Glukokortikoidler MİF in makrofajları etkilemesini engeller ve böylece onların iltihap bölgesinde birikmesini önlerler [7].

Glukokortikoidler, önemli bir iltihap mediatörü olan ve nötrofil, eozinofil, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salınan trombosit aktive edici faktörün (PAF) lipokortin 1 aracılığıyla sentezini, salınmasını ve etkisini inhibe ederler [7].

İltihap alanında, iltihap hücreleri fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler, nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe edip fibrinolizi artırır ve lizozom zarlarını sabitleyebilirler [7].

Glukokortikoidler bazofillerin ve plazmositlerin tip 1 alerjik reaksiyon sırasında alerjen salınması sonucu histamin, lökotrien C4 ve kalikrein salınmasını inhibe ederler [7].

İltihabın geç döneminde çeşitli büyüme faktörlerinin fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkilerini ve bu hücrelerin proliferasyonunu önlerler [7].

Bir doz kısa-etkili glukokortikoid sonrasında dolaşımdaki nötrofil konsantrasyonu artarken lenfositlerin (T ve B hücreleri), monositlerin, eozinofillerin ve bazofillerin konsantrasyonu azalmaktadır [5].

Bu ajanların anti-inflamatuar ve immünsupresif etkileri terapötik olarak geniş oranda fayda göstermekle beraber aynı zamanda en ciddi advers etkilerin çoğundan da sorumludurlar [5].

2.2.2.6. Böbrekler Üzerine Etkileri

Toplayıcı kanal hücrelerindeki aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum (Na) ve su emilimini, potasyum (K) ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemi alkalozu neden olurlar. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar; böbreklerden su atma kapasitesi düşer ve hemodilüsyon gelişir. Kortikosteroidler, kalsiyum (Ca) ve ürik asit atılımını artırır [8,7].

2.2.2.7. Hemapoetik Sistem Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler kemik iliğinde hemoglobin, alyuvar, polimorfonükleer lökosit ve trombosit yapımını artırır ve kanda düzeylerini yükseltirler. Kanda eozinofiller, bazofiller, monositler ve lenfositlerin sayısını azaltırlar [8]. Bu etki insanda adı geçen hücrelerin yapımının azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin artırılmasına bağlıdır [7].

2.2.2.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Glukokortikoidlerin su ve tuz tutucu etkisine bağlı olarak hipertansiyon gelişebilmektedir. Damar düz kası ve miyokardın adrenerjik sinir uyarımına sekonder damarların adrenalin ve anjiotensine verdiği cevap ile kalp debisi ve damar tonusunu artırır. Endotoksik şokta damar bozukluklarını ortadan kaldırır [8]. Cilde lokal uygulandığında vazokonstriksiyon yaparlar [7].

2.2.2.9. Çizgili Kas, Cilt ve Bağ Dokusu Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler cilt ve bağ dokusunda epidermal hücre bölünmesini ve DNA sentezini engeller, kollajen sentezi ve üretimini azaltır. Kaslarda, glukokortikoidler atrofiye neden olur (ancak nekroza neden olmaz) ve bu, tip II veya fazık kas lifleri için spesifik olabilir. Kaslarda protein sentezini azaltırlar [9].

2.2.2.10. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH salınımının inhibisyonuna ek olarak glukokortikoidler hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenini etkilerler. Büyüme ve gonadal cinsiyet hormonlarının sentezini ise inhibe ederler [6]. Erkeklerde plazma testosteron düzeyini düşürürler ve kadınlarda ovülasyonu inhibe edebilirler ve amenoreye neden olabilirler. Yüksek dozlarda, ön hipofizin tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) duyarlılığını azalatabilir ve tiroidin TSH'ye duyarlılığını azaltabilirler. T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar, tiroid bağlayıcı globulin düzeyini düşürürler. Ancak bu değişimlere karşın tiroidde bir fonksiyon bozukluğuna neden olmazlar [7]. Çocuklarda ve adolesanlarda uzun süre kullanımları sonucunda epifiziyel kıkırdığın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatırlar [6].

2.2.2.11. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerinde genellikle hafif eksitator etki yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artma oluştururlar. Psikoz öyküsü olan hastalarda psikozun aktivasyonuna neden olabilirler. Az sayıda hastada yüksek dozda verildiklerinde depresyon yapabildikleri belirtilmiştir. Beyinde konvülsiyon eşiği glukokortikoidler tarafından düşürülür ve mineralokortikoidler tarafından yükseltilir. Glukokortikoidler epilepsi hastalarında nöbetleri sıklaştırabilir [7]. Glukokortikoidler, özellikle hipokampusta nöronal ölüme neden olur ve bu, bilişsel işlev ve hafızadaki problemlerin ve alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların altında yatan sebep olabilir [9].

2.2.2.12. Diğer Etkileri

Bağ dokusunda kollajen kaybını artırır ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Bu nedenle ciltte incelmeye, cildin kolayca zedelenmesine, ciltte stria oluşmasına ve yara nedbeleşmesinin gecikmesine neden olurlar. Göziçi basınçta artışa sebep olurlar [7].

2.2.3. Yan Etkileri

Kortikosteroidlerin birçok terapötik faydası olmasına rağmen, bunlara çok sayıda yan etki eşlik eder. Daha yüksek dozlar ve kümülatif tedavi süresi, artan yan etki insidansı ile ilişkilidir. Yaşanan yan etkilerin türü ve şiddeti hastadan hastaya değişir [1].

2.2.3.1. Kütanöz Yan Etkiler

Kortikosteroidlerin kütanöz yan etkileri arasında trunkal obezite, akantozis nigrikans (kadifemsi, genellikle boyunda veya koltuk altında oluşan hiperpigmente plaklar), akne, minör travma sonrası ekimozlar, hiperpigmentasyon, hirsutizm (tüylenme artışı), peteşi ve deride kırmızı çatlaklar, purpura ve kolay morarmaya sebep olan azalmış vasküler yapı bütünlüğü bulunur [15, 16].

Kortikosteroidler hidroksiprolin üretimini azaltarak fibroblast büyümesini ve kollajen sentezi engelleyebilir. Bu da bağ dokusunun yapısal kararlılığının azalmasına yol açar. Deride meydana gelen çatlaklar hariç, kortikosteroidlerin kesilmesi üzerine tüm semptomlar tamamen geri döndürülebilir [15].

2.2.3.2. Osteoporoz

Osteoporoz, uzun süreli kortikosteroid kullanımıyla ilişkili son derece yaygın bir toksisitedir. Artmış kemik katabolizması, azalmış kemik oluşumu ve azalmış bağırsak kalsiyum emilimi kemik kaybına yol açar. Glukokortikoid ile bağlantılı osteoporoz iki aşamada meydana gelir: hızlı bir kemik mineral yoğunluğu düşüşü, muhtemelen artmış kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir, ardından bozulmuş kemik oluşumunun neden olduğu daha yavaş bir kemik mineral yoğunluğu düşüşü olur [17]. Çalışmalar, uzun süreli kortikosteroid alan hastalarda kemik kırılma riskinin arttığını göstermiştir. Kemik kaybı, ağırlıklı olarak, omurlar gibi yüksek trabeküler içerikli kemikte bulunur. Günde 5 mg veya daha fazla prednizon veya eşdeğerini tüketen hastaların kalsiyum ve D vitamini desteği almaları önerilir. Kemik yoğunluğu taraması başlangıçta ve düzenli olarak değerlendirilmelidir. Hastalar kemik sağlığını korumak için düzenli olarak ağırlık taşıma egzersizlerine katılmaya teşvik edilmelidir [1].

2.2.3.3. Osteonekroz

Glukokortikoidler, travmatik olmayan osteonekrozun önde gelen nedenidir ve hastaların yaklaşık % 40'ında, glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımından sonra osteonekroz ortaya çıkabilir. Osteoporoz gibi, osteonekroz riski de genellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkar, ancak kısa süreli maruz kalma ile de ortaya çıkabilir. Glukokortikoidlerin osteonekrozu indüklediği mekanizma, osteosit apoptozunun indüksiyonunu içerir, böylece kemiğin yeniden şekillenmesini etkiler ve kemik çökmesine yol açan olaylar dizisini başlatır [16].

2.2.3.4. Endokrin Sistem ve Metabolizma Etkileri

Hiperglisemi diabetin gelişmesine veya var olan diabetin kötüleşmesine sebep olur. Kortikosteroidler insülin gereksinimini artıran insülin direncinin meydana gelmesine sebep olurlar. Hastaların endokrinolojiye yönlendirmesi, yakın zamanda kortikosteroid kullanmaya başlayan hastalarda veya kortikosteroid dozaj ayarlamaları sırasında diabetin yönetilmesinde faydalı olabilir. Kortikosteroid alan tüm hastalarda kan şekeri ve hemoglobin A1c rutin olarak izlenmeli ve hastalar, artan susama, idrara çıkma ve bulanık görme dahil olmak üzere hipergliseminin belirti ve semptomları konusunda eğitilmelidir [1].

Kortikosteroidler iştah artırır, kilo alımına neden olur ve vücutta yağ dağılımını etkileyerek doğal Cushing Sendromuna çok benzeyen İyatrojenik Cushing Sendromuna neden olurlar. Başlıca belirtileri; aydede yüzü, ense, omurlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz retansiyonu sonucu ödem görülmesidir [7]. Glukokortikoid kullanan hastaların uymaları gereken diyet düzenlemelerinden başlıcaları şunlardır; bol sıvı alınması, aşırı kalori alımından sakınılması, rafine karbonhidrat alımının azaltılması, aşırı tuz alımından sakınılması, bol posalı gıdaların tercih edilmesi, kalsiyum takviyesi için, süt ve süt ürünleri alımının artırılması katı yağ ve kolesterol alımının azaltılması ve potasyumdan zengin gıda alımının artırılmasıdır [8].

2.2.3.5. Miyopati

Miyopati ağrısız kas güçsüzlüğü, atrofi ve yorgunluk ile karakterizedir. Glukokortikoidlerin kas üzerindeki etkisi, protein sentezini azaltmaları ve kas atrofisine yol açan protein katabolizma oranını artırımlarıyla meydana gelir [16]. Özellikle ekstremitelerin proksimal kaslarında görülür, halsizlik miyopatiye bağlı meydana gelir [7].

2.2.3.6. Büyümenin İnhibisyonu

Büyüme geriliği, kortikosteroid kullanımının olumsuz bir etkilerinden biridir. Araştırmalar, boydaki azalmanın genellikle kontrollere kıyasla ortalama birkaç santimetre ile sınırlı olduğunu ve yetişkin boyunda bir azalmaya yol açmadığını göstermiştir. İlaç kullanımının gūnaşırı olması bu durumu önleyebilir veya minimuma indirebilir. Kortikosteroid alan pediatrik hastaların ebeveynlerine, büyümenin durması riskiyle ilgili bilgi verilmelidir [7,1].

2.2.3.7. Göz Komplikasyonları

Katarakt ve glukoma en sık rastlanan göz komplikasyonlarıdır. Risk kullanım dozuna ve süresine bağlı olarak artar. Kortikosteroid kullanımı göz içi basıncının artmasına yol açarak geri dönüşü olmayan optik sinir hasarına yol açabilir [1]. Kortikosteroidlerin kesilmesinden sonraki 2-4 hafta içinde GİB normale dönecektir [16].

Kortikosteroid tedavisine sekonder diğer oküler yan etkiler arasında ptozis, midriyazis ve yüksek dozlarda herpetik keratit ve sitomegalovirüs retiniti gibi fırsatçı enfeksiyonlar yer alır [16].

Uzun süreli steroid alan hastalar her yıl bir göz doktoru tarafından görülmelidir [1].

2.2.3.8. Enfeksiyon

Sistemik ya da lokal kortikosteroid tedavisi altındaki kimselerde özellikle virütik ve fungal enfeksiyonlar kolayca gelişebilir ve ağır seyreder [7]. Enfeksiyona karşı reaksiyonları azalttıklarından dolayı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilirler [16]. Bazı bakteriyel enfeksiyonlarda yayılma ve sepsis oluşumu kolaylaşır. Bu yan etkiler glukokortikoidlerin inflamatuvar hücresel hücresel reaksiyonu önlemelerine ve immünsupresyon yapmalarına bağlıdır [7]. Hasta suçiçeği zoster ve kızamık ile teması önlemek için gerekli önlemleri almalı ve canlı aşılarından da kaçınılmalıdır [16].

2.2.3.9. Kardiyovasküler Bozukluklar

Tedavi süresine bakılmaksızın kortikosteroid tedavisi gören hastalarda hipertansiyon riski yaklaşık iki kat artmaktadır. Hipertansiyonun iki türü gelişebilir. İlki bilinen bir risk faktörü olmamakla beraber, muhtemelen vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında dengesizliğe neden olan bazı vazoaktif maddeler aracılığıyla meydana gelmektedir. İkincisi ise kortikosteroidlerin yağ metabolizmasını etkilemesi sonucu kilo alımıyla ilişkilidir [16].

7.5 mg ve üzeri prednizolon kullanımında koroner kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve hatta ani ölüm riskinin 2-4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrigliserideminin dolaylı bir yan etkisidir. Ayrıca, miyokardda trigliserid birikimi, sol ventrikül dolum dinamiğinin bozulmasına neden olabilir. Sistemik glukokortikoidler atriyal fibrilasyona ve çarpıntıya da neden olabilir. Kardiyak riskler doza bağımlıdır ve ilacın kesilmesiyle risk azalır [16].

2.2.3.10. Gastrointestinal Etkiler

Kortikosteroidlerin kullanımıyla ilişkili gastrointestinal yan etkiler arasında yemek borusu ve mide ülseri, visseral perforasyon, hepatik steatoz (yağlı karaciğer) ve pankreatit, gastrit yer alır [16,1]. Bu etki en çok hastalar eşzamanlı NSAID aldığında görülür. Kortikosteroidler mide bulantısı ve karın ağrısını önlemek için yemekle birlikte alınmalıdır. Ayrıca hastalara antiasit ve mide koruyucu ilaçlar da önerilmelidir [1].

2.2.3.11. Adrenal Yetmezlik

Eksojen glukokortikoidlerin uygulanması, hipotalamikpitüiter-adrenal eksen (HPA) baskılayabilir ve uzun süreli glukokortikoid kullanımının, yanıtta önemli bireysel varyasyonla birlikte adrenal bez baskılanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [16].

Kronik olarak glukokortikoid kullanan hastalar, adrenal bez baskılanmasının bir sonucu olarak steroidler aniden kesilirse veya çok hızlı azalırsa hipotansiyon ve kardiyovasküler çöküş yaşayabilir. Glukokortikoid kesilmesinden sonra adrenal bez fonksiyonunun normalleşmesi 9 aya kadar sürebilmesine rağmen, kortikosteroidlerin süresi ve dozuna bağlı olarak hastaların yaklaşık % 70'i bir ay içinde normal fonksiyona sahip olacaktır [16].

2.2.3.12. Nöropsikiyatrik Etkiler

Nöropsikiyatrik etkiler kortikosteroid kullanımının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir [1]. Kortikosteroid tedavisinden sonra küçük duygudurum değişiklikleri, depresyon, öfori, duygudurum değişkenliği, sinirlilik, akatizi ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik belirtiler ile dikkat, konsantrasyon ve hafıza eksikliği gibi bilişsel bozukluklar bildirilmiştir. Nadir durumlarda psikoz, demans ve deliryum ortaya çıkabilir [16]. Uykuyu etkileyebilecek uyarıcı etkiler nedeniyle kortikosteroidlerin sabahları kullanılması önerilir [1].

Genel olarak kortikosteroidlerin yan etkilerini hafifletmek için, uzun süreli sistemik kortikosteroid alan hastalar en az 6 ayda bir, 2 yaşından küçük çocuklar ise 3 ayda bir izlenmelidir. Temel değerlendirmede kilo, boy, kan basıncı, tam kan hücre sayısı, glikoz seviyesi, lipid seviyeleri ve kemik yoğunluğu dikkate alınmalıdır. Ayrıca pubertal durum ve büyüme yakından takip edilmelidir. Diyabetin olası semptomları ile ilgili sorular sorulmalı ve hastalar katarakt veya glokom olup olmadığını kontrol etmek için yıllık oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir. Hastalara ve ailelerine, herhangi bir enfeksiyon belirtisi için tıbbi yardım almaları konusunda danışmanlık verilmelidir. Adrenal krizin önlenmesine yardımcı olmak için kortikosteroidlerin stres dozajı düşünülmelidir [18].

3. KORTİKOSTEROİDLERİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Adrenal Yetmezlik: Adrenal korteksin primer, sekonder veya tersiyer yetmezliği.

Alerjik Reaksiyonlar: Anjiyonörotik ödem, astım, arı sokması, kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları, alerjik rinit, serum hastalığı, ürtiker.

Kollojen Vasküler Bozukluklar: Dev hücreli arterit, lupus eritematozus, mikst bağ dokusu sendromları, polimiyozit, polimiyalji romatika, romatoid artrit, temporal arterit.

Gastrointestinal bozukluklar: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, non-tropikal spru(çölyak), subakut hepatik nekroz, ülseratif kolit, crohn's hastalığını.

Hematolojik bozukluklar: Kazanılmış hemolitik anemi, akut alerjik purpura, lösemi, lenfoma, otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, multipl myeloma.

Sistemik inflamasyon: Akut respiratuar distres sendromu (orta seviyede doz ile uzun süreli tedavi iyileşmeyi hızlandırmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır).

Kemik ve eklemlerin inflamatuvar bozuklukları: Artrit, bursit, tenosinovit.

Nörolojik bozukluklar: Serebral ödem (postoperatif periyotta serebral ödemi minimize etmek için hastalara beyin cerrahisini takiben yüksek dozda deksametazon verilmektedir).

Organ transplantları: Rejeksiyon reaksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi (immünosupresyon).

Pulmoner Hastalıklar: Aspirasyon pnömonisi, bronşiyal astım, bebeklerde respiratuar distres sendromunun önlenmesi, sarkoidoz.

Böbrek bozuklukları: Nefrotik sendrom.

Cilt Hastalıkları: Atopik dermatit, dermatozlar, liken simpleks kronikus (lokalize nörodermatit), mikoz fungoides, pemfigus, seboreik dermatit, kserozi, liken planus , psöriazis.

Tiroit Hastalıkları: Malign egzoftalmi, subakut tiroidi.

Diğer: Hiperkalsemi, dağ hastalığı [5,12].

4.KORTİKOSTEROİDLERİN KONTRAENDİKASYONLARI

Kortikosteroid uygulaması bazı durumlarda hastanın sistemik belirti ve semptomlarını şiddetlendirir ve bu durumlarda uygulanmamalıdır. Bu ilaçların en önemli kontrendikasyonları mide ülseri, diabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, tüberküloz veya diğer bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, herpes simpleks enfeksiyonları, psikoz, epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, ilaç alerjisi, glukom ve osteoporozdur [5,19].

Kortikosteroidler sistemik olarak yoğun ve uzun süreli kullanıldığında, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen baskılanması sebebiyle meydana gelecek adrenal yetmezlik belirti ve semptomlarını önlemek için ilaçlar yavaş yavaş azaltılarak bırakılmalıdır [2].

5.KORTİKOSTEROİD PREPARATLARI

Klinikte kullanılan çok çeşitli glukokortikoid mevcuttur (Tablo 1). Kortikosteroid ilaç türleri hidrokortizon, kortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, parametazon asetat, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, flumetazon pivalat, flusinolon asetonid, flukortolon, diflukortolon valerat, prednikarbat, holometazon, beklometazon dipropionat, flunisolid, flutikazon propionat, deflazakort, klometazon, klobetasol propiyonat, budesoniddir.

1- Deksametazon: Uzun etkili glukokortikoiddir, antienflamatuvar etkisi yüksektir. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. Oral, enjeksiyonluk ve topikal formu vardır.

2- Hidrokortizon (Kortizol): Doğal kortikosteroidlerden en önemlisidir. Kısa etkilidir. Oral, enjeksiyonluk ve topikal formları vardır.

3- Kortizon: Kısa etkilidir. Topikal kullanımı yoktur, oral kullanılır.

4- Prednizon: Kısa etkilidir. Karaciğerde prednizolona dönüştürülür. Topikal etkinliği yoktur. Oral ve enjeksiyonluk formları vardır.

5- Prednizolon: Kısa etkilidir. Oral ve enjeksiyonluk formları vardır.

6- Metilprednizolon: Kısa etkilidir. Oral ve enjeksiyonluk formları mevcuttur.

7- Triamnisolon: Topikal aktivitesi yüksektir. Orta etkilidir. Oral, enjeksiyonluk ve topikal formları vardır.

8- Betametazon: Antiinflamatuvar etkisi yüksektir. Uzun etkilidir. Oral, enjeksiyonluk ve topikal formları vardır [5,7].

Tablo 1: Yaygın olarak kullanılan bazı doğal ve sentetik kortikosteroidler [1]

Ajan	Relatif Glukokortikoid Aktivite	Relatif Mineralokortikoid Aktivite	Yarılanma Ömrü(saat)	Eşdeğer Doz(mg)
Hidrokortizon	1	1	8-12	20
Kortizon	0.8	0.8	8-12	25
Prednizon	4	0.8	12-36	5
Prednizolon	4	0.8	12-36	5
Metilprednizolon	5	0.5	12-36	4
Triamnisolon	5	0	12-36	4
Betametazon	25	0	>48	0.8
Deksametazon	30	0	36-72	0.75

6. KORTİKOSTEROİDLERİN KULLANIM ŞEKLİLERİ

1) Lokal: Lokal tedavide yan etkiler sistemik tedaviden daha azdır.

a) Topikal: Cilt ve mukozaya uygulanır. Krem, jel, losyon, sprey formlarında olabilir. Sistemik yan etkiler minimum düzeydedir. Sistemik emilim nedeniyle nadiren adrenal aks baskılanması görülebilir.

b) İntraartiküler: Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları çoğunlukla akut ve kronik enflamatuvar durumları tedavi etmek için kullanılır. Aynı ekleme altı haftadan uzun aralıklarla uygulanması önerilir.

c) Nazal: Genellikle alerjik rinit tedavisinde kullanılmaktadır.

d) İnhalasyon: İnhalasyon kortikosteroidler güçlü antienflamatuvar etkileri sebebiyle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve orta ila şiddetli astım için kullanılır. Beklometazon dipropionat, budesonid, flunisolid, flutikazon dipropionat ve mometazon furoat, inhalasyon yoluyla uygulanan kortikosteroidlerdir.

2) Sistemik: Sistemik tedavi oral veya intravenöz şekilde uygulanabilir [8,1,20].

7. KORTİKOSTEROİDLERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIMI

Endodonti ve Restoratif Tedavide Kullanımı: Kortikosteroidler derin kavitelerde ve pulpanın açığa çıktığı durumlarda kaide maddesi olarak kullanılır, inflamatuvar pulpa cevabını, postoperatif ağrıyı ve termal hassasiyeti önler. Burdaki başarı kortikosteroidlerin konsantrasyonu, potensi ve bağ dokusuna dağılma yeteneğine bağlıdır [21].

Kortikosteroid-antibiyotik kombinasyonunun kanal içi kullanımı tedavi sonrasında endodontik ağrıyı ve kök rezorpsiyonunu etkili bir şekilde kontrol ettiği bildirilmiştir [22].

Temperomandibular Eklem Hastalıları: Toller yaptığı çalışmalara göre eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının sadece temporomandibuler eklem (TME) bozukluğu olan erişkin hastalarda yararlı olduğunu öne sürmüştür; tek bir eklem içi enjeksiyon, yetişkin hastaların % 62'sinde TME ağrısı ve diğer semptomların çözülmesini sağlarken, pediatrik hastaların sadece% 17'sinde başarı sağlanmıştır [21]. Şu anda doku hasarı potansiyelini en az olacak şekilde çeşitli eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu yöntemler kullanılmaktadır. Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu öncesinde lokal anestezi uygulanır [23].

Cerrahi işlem sonrası kullanımı: NSAID'lerden daha fazla anti-enflamatuvar ve muhtemelen daha fazla analjezik etkileri olması sebebiyle tercih edilebilirler. Bradikinin düzeylerini düşürdüğü gösterilen glukokortikoidlerin cerrahi üçüncü molar ekstraksiyonunda, ameliyat sonrası ağrı, ödem ve trismus azalttığı gösterilmiştir [4].

Yüz Ağrısı: Bell's Paralizi, Ramsay Hunt Sendromu ve Postherpetik Nevraljide kortikosteroidlerin kullanımı mevcuttur [23].

7.1. Oral Mukoza Lezyonlarında Kullanımı

Kortikosteroidler, özellikle topikal formda, birçok oral mukoza lezyonunun tedavisinde kullanılır. Lezyonun nedeni ne olursa olsun, semptomların hafifletilmesi ve klinik seyrin kısaltılması genellikle sağlanır. Eroziv liken planus, graft-versus-host, travmatik ülser, rekürrent aftöz stomatit, eritem multiforme, lupus eritematosus, pemfigus vulgaris, mukoz membran pemfigoid gibi oral mukozayı etkileyen birçok hastalıkta kullanımları endikedir [12].

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler sıklıkla birçok oral mukozal lezyonun yönetiminde kullanılır. TC kullanımının amacı enflamasyonu baskılamak ve buna bağlı olarak durumla ilişkili morbiditeyi azaltmaktır. Kullanımları ayrıntılı tıbbi öyküye, oral lezyonun doğru teşhisine, hastalığın şiddetine, ekstra-oral lezyonların varlığı veya yokluğuna ve hastanın tıbbi öyküsüne bağlıdır. Topikal veya sistemik bir tedavinin seçimini belirleyen temel faktörler bunlardır. Topikal kortikosteroid ile tedavinin başarısını belirlemede önemli rol oynayan faktörlerden biri, ilacın lezyonla doğrudan temas ettiği süredir ve bu da temelde topikal kortikosteroidin uygulanması için kullanılan araçlara bağlıdır. Oral patolojide en sık kullanılan uygulama şekli yapışkan merhemler ve sulu çözeltilerdir. Yapışkan merhemler arasında, orabase merhem en sık kullanılan ajanlardan biridir [24].

Reçeteli bir topikal kortikosteroid için temel protokol, klinik semptomların ciddiyetine göre uygun potensli ilaç ile mümkün olan en düşük konsantrasyonda kullanmak ve ilaca maruz kalan alanı en aza indirmektir. Kortikosteroidlerin hastalıkları tek başına tedavi etmediği, ancak semptomları kontrol edip hafiflettiği akılda tutulmalıdır [24]. Tedavinin kesilmesinin ardından semptomların tekrarlama durumu görülebilir ve bu yüzden uzun süreli tedavi gerektirir [25].

Topikal tedavinin başarısını belirleyen faktörler doğru teşhis, doğru ilacı seçme, ilacın potensi, formülasyonu, hasta tarafından kabul edilebilirliği (kullanım kolaylığı, tat ve kokusu), uygulama sıklığı, lezyonla temas etme süresi, kullanım süresi ve yan etkileridir [25].

Topikal kortikosteroidler kullanılırken , optimal ağız hijyeni (SLS içermeyen, hafif tatlılara sahip ve florür içeren diş macunlarının kullanımı), topikal analjezikler (örneğin, benzydamin HCl) veya topikal antimikrobiyallerin (örneğin klorheksidin) kullanımı ve yumuşak travma koruyucuları gibi diğer yaklaşımlar önerilmektedir [25].

Topikal kortikosteroidlerin oral mukozada yarı katı kullanım şekilleri krem, merhem ve jel formlarıdır. TC kremleri su / yağ emülsiyonlarıdır ve bu yüzden lezyon üzerinde merhemlerden daha kolay yayılır, ama bu durum yerleştirmeyi zorlaştırabilir. TC merhemleri esas olarak yağ bazlıdır ve yağlı / mumsu yapıdadırlar ve içerdiklerinde az su vardır veya hiç yoktur. Bu oral mukozaya uygulamayı zorlaştırabilir ve tükürük etkisiyle merhem bölgeden uzaklaşabilir. TC merhemleri gingival, bukkal / labial mukozal lezyonlar için faydalı olabilir, ancak dil lezyonları gibi hareketli dokular için kullanımı daha zordur. Bu formülasyonlar dokulara teması artırmak için bir plak yardımıyla da kullanılabilir. Ayrıca protez yapıştırıcılarıyla birlikte kullanımları da endikedir [25,26,27].

Gargara ve sprey formu topikal kortikosteroidlerin oral mukozada sık kullanılan bir formudur. Gargara formunda kullanımlarda yeterli süre ağızda tutulduğu takdirde lezyonlara tamamen temas etmesi, özellikle dil gibi hareketli bölgelerde, merhem ve kremlere göre daha kolaydır. Ayrıca, kortikosteroidin sulu bir çözelti kullanıldığında oral mukozaya daha kolay salınacağı bildirilmektedir [25,26].

Ağız gargaralarının temel dezavantajı, TC'nin etkilenmemiş alanlar da dahil olmak üzere tüm mukoza ile temas halinde olması ve böylece emilim yüzey alanının ve olumsuz etki riskinin artmasıdır. Ülserli alanların varlığında ve gargaranın basınçla uygulanması halinde bu sorunlar daha da şiddetlenebilir. Ayrıca sulu bir preparat istemsiz olarak kolay bir şekilde yutulabilir, bu da emilen kortikosteroid miktarını ve böylece olumsuz etkilerini artırır. Bu

nedenle, hastalar ilacı yutmaktan kaçınmaları gerektiği konusunda açıkça bilgilendirilmelidir [27]. Tükürme kabiliyeti gelişmemiş çocuklara, nöromusküler bozukluğu olan hastalara ve yaşlılara reçete edilmesi uygun değildir [25].

Triamsinolon asetonid: Triamsinolon asetonid (TA), enflamatuar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan sentetik, uzun etkili (zayıf çözünürlük nedeniyle) bir glukokortikoiddir. TA'nın antienflamatuar aktivitesi hidrokortizondan 5 kat daha güçlüdür [20]. Konuyla ilgili çalışmalar ilacın % 0.05 ila % 0.5 arasında değişen konsantrasyonlarını, günde 3-10 kez ve her biri 3 ila 5 dakikalık süre boyunca uygulanmasını önerir [26]. Oral mukozada tükürük, sıcaklık, kas hareketleri, dil ve yutma nedeniyle merhem, krem, çözelti veya losyon gibi farmakolojik formlarda oral mukoza için kullanılması zordur. Bu nedenle oral mukozata tutulumu artırmak için daha yapışkan formları vardır. Kenacort-A Orabase sıkça kullanılan bir triamsinolon asetoid türevidir [20].

Klobetazol Propiyonat: Klobetasol propiyonat güçlü bir kortikosteroiddir. Gargara ve merhem formları sıklıkla kullanılmaktadır. Gargara formu ağız boşluğundaki her noktaya rahatlıkla ulaşabildiği için tercih edilen formdur, merhem formu ise ağız hareketlerinden etkilenir ve lezyon üzerinde yeterli süre kalmaz. Klobetazol propiyonat % 0,025 ve % 0,05 konsantrasyonlarda, günde 2 veya 3 kez, 3-5 dk uygulamalarla kullanılır [20]. Clobetasol propiyonat ayrıca fluokinonid ile karşılaştırıldığında ağrı ve diğer semptomların daha büyük ve daha hızlı bir remisyonunu göstermiştir. Klobetasol propiyonatın farkı, güçlü vazokonstriksiyon etkisidir, bu da enflamatuar yanıtı azaltarak ve muhtemelen lokal immün yanıtı inhibe ederek ağrı kontrolüne katkıda bulunur. González-Moles ve arkadaşları sulu çözeltide % 0.05 clobetasol propiyonat kullanarak şiddetli eroziv oral lezyonları olan hastaların % 93'ünde ağrı ve ülserasyonun tam remisyonunu sağlamıştır [27].

Flusininonid: Flusininonid orta-yüksek etkili bir kortikosteroid olarak kabul edilir. Konuyla ilgili çalışmalar ilacın % 0.025 ile % 0.05 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmasını, sonuç almak için ilacın günde 5-10 kez ve 3-5 dakika uygulanmasını önermektedir. Klobetasol propiyonattan daha hafif bir TC'dir ve lezyonlardan kaynaklanan ağrıyı azaltmada daha az etkilidir. İlacı % 0.025 konsantrasyonda kullanıldığında, OLP'li hastaların sadece % 25'inde lezyonların tam bir çözünürlüğü elde edilir [26].

Hidrokortizon Asetat: Doğal bir glukokortikoiddir. Sistemik kullanımda iyi emilir. Zayıf bir potansiyele sahiptir ve diş hekimliğinde topikal preparat olarak kullanılabilir. Hidrokortizon asetat gibi halojen içermeyen kortikosteroidler genellikle akut problemler çözümlene kadar güçlü steroidler kullanıldıktan sonra subakut fazda kullanılırlar [20].

Deksametazon: Deksametazon, antienflamatuar özelliklere sahip sodyum poliakrilat içeren ve oral ülserleri tedavi etmek için topikal olarak kullanılan bir glukokortikoiddir. Yapılan çalışmalar, deksametazonun nemli mukozal yüzeylere bağlanmada, yarayı korumada ve etkili ilaç konsantrasyonu uzun süre korumada iyi olduğunu göstermiştir. Na'mah ve arkadaşları yaygın olarak kullanılan triamsinolon asetonid ile deksametazon merhemi karşılaştırıldığında her ikisinin de eşit derecede etkili olduğunu bulmuştur [20].

Tablo 2: Kortikosteroid Preparatları ve Kullanımları [28,25]

	POTENS	FORMÜLASYON	DOZ	KULLANIM ŞEKLİ
Hidrokortizon (sodyum süksinat)	Hafif	2.5 mukoadezif tablet	2.5 mg/ günde dört kez	Tabler lezyon üzerine yerleştirilir ve burda çözünür
Hidrokortizon	Hafif	%1 krem	Günde iki kez	Lezyon üzerine uygulanır
Betametazon	Güçlü	Çözünebilir tablet (500 µg)	Günde dört kez	Bir tableti 10-20 ml suda çözdürülerek gargara yapılır
Beklometazon Propiyonat	Güçlü	İnhaler 50 µg ölçülü doz	50-100 µg/ günde iki kez	Lezyon üzerine bir veya iki sprej uygulanır
Triamsinolon Asetonid	Orta	%1 orabase	Günde dört kez	Lezyon üzerine uygulanır
Betmetazon	Güçlü	%1 merhem	Günde iki kez	Lezyon üzerine uygulanır
Prednizolon	Güçlü	5 mg tablet (çözünmez)	Günde dört kez	Bir tablet 10-20 ml suda dağıtılarak gargara yapılır
Prednizolon (sodyum fosfat)	Güçlü	5 mg çözünebilir tablet	Günde dört kez	Bir tableti 10-20 ml suda çözdürülerek gargara yapılır
Flutikazon Propiyonat	Güçlü	Burun Damlası 400 µg ölçülü doz	Günde dört kez	Biz doz 10-20ml su ile karıştırılıp gargara yapılır
Flutikazon Propiyonat	Güçlü	Nazal Sprej 50 µg/doz	Günde dört kez	Lezyon üzerine bir veya iki srey uygulanır
Fluosinolon Asetonit	Güçlü	%0.025-0.05 krem veya merhem	Günde iki kez	Lezyon üzerine sadece iki hafta uygulanır
Klobetazol Propiyonat	Çok Güçlü	%0.025-0.05 krem veya merhem	Günde iki kez	Lezyon üzerine sadece iki hafta uygulanır
Deksametazon	Güçlü	0.5mg/5ml	Günde 3-4 kez	Ağıza alınarak gargara yapılır
Deksametazon	Güçlü	1mg	Genellikle tekrar gerekmez	İntralezyonel uygulanır

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, ciddi yan etkileri göz önüne alınarak, ilgili uzman (dahiliye, dermatoloji, romatoloji, oftalmoloji vb.) ile görüşükten sonra ağız içi ve çevresinde kalıcı bazı lezyonların tedavileri kullanılabilirler. Sistemik kortikosteroidler topikal kortikosteroidlerden yeterli yanıt alınamadığında ya da ekstraoral bulguların da olduğu ileri vakalarda tercih edilir [20]. Aktif enfeksiyonu, gizli tüberkülozu, kontrolsüz diyabeti olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisine başlamadan önce bir hekime danışılması gerekir [28].

Betametazon, deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon mevcut sistemik kortikosteroid preparatlardır. Bu grupta en sık kullanılan ilaç prednizolon/prednizolondur. Prednizolonun etkili en düşük dozu 7-10 gün boyunca günde 40-50mg kullanımıdır. Sistemik steroidlere 2 haftadan daha uzun süre devam etme ihtiyacı ortaya çıkarsa, adrenal krizin başlamasını önlemek için haftada 5 mg azaltılarak yavaş yavaş kesilmelidir. Bir diğer ajan olan metilprednizolon 4 mg günde bir kez 7-10 gün boyunca kullanılır [28].

7.1.1. Oral Liken Planus

Liken planus ilk olarak 1869 yılında İngiliz doktor Erasmus Wilson tarafından klinik olarak tanımlanmıştır ve bu isim verilmiştir [29]. Liken planus, deri, saç, tırnaklar ve mukozal yüzeyleri tutabilen enflamatuvar bir mukokutanöz hastalıktır ve malign transformasyon riski vardır [30,31]. Liken planus bulgularının klinik aralığı geniş olmasına rağmen, deri ve ağız boşluğu ana katılım bölgeleridir. Mukozal tutulum bölgeleri oral, genital, oküler, otik, özofagus ve daha az sıklıkla mesane, nazal, laringeal ve anal yüzeyleri içerir. Oral liken planus, kronik olma eğiliminde olan ve sıklıkla uzun süreli tedavi ve klinik gözetim gerektiren liken planusun mukozal bir varyantıdır [31]. Bu hastalık ağırlıklı olarak kadınlarda görülür ve genel popülasyonun %0.5 ila 2'sini içerir. Olası başlangıcı genelde orta yaşlardır, çocuklarda nadir görülür [30]. Liken planusun kutanöz lezyonları kendi kendini sınırlayan ve kaşıntılı olabilirken, oral lezyonlar genellikle kroniktir, hafiflemez ve bir morbidite kaynağı olabilir [30]. Yönetim genellikle multidisiplinerdir; diş hekimleri, dermatologlar, gastroenterologlar, jinekologlar, kulak burun boğaz uzmanları ve göz doktorları, tutulum bölgelerine bağlı olarak bakımda rol oynarlar [31].

7.1.1.1.Etyolojisi

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da aktive olmuş T hücrelerinin bazal keratinositlere karşı geliştirdiği otoimmün mekanizma sonucu oluşan kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir.

OLP'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir ve bazı hazırlayıcı faktörlerin OLP patogenezinde, potansiyel olarak rolü vardır.

7.1.1.1.1.Psikojenik Faktörler

OLP patogeneğinde psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. OLP hastalarının sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek düzeyde anksiyete, daha fazla depresyon ve psikolojik bozukluklara karşı daha fazla savunmasızlık sergilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hasta grubunda anksiyete ve tükürükteki kortizol seviyesi kontrol grubuna göre belirgin düzeyde fazla bulunmuştur [30]. Bazı çalışmalarda OLP'nin alevlenmeleri psikolojik stres ve kaygı dönemleriyle ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli duygusal stresten kaynaklanan psikosomatizasyon, lezyonun başlamasına ve klinik ifadesine büyük katkı sağlar [32].

7.1.1.1.2.Genetik Faktörler

Genetik OLP patogeneğinde, kesin olmamakla birlikte, rol oynayabilir. IL-6 ve TNF- α homozigot genotipler OLP hastalarında anlamlı olarak daha sık saptanır ve bu genotipler OLP gelişme riski ile ilişkilidir [33].

Birkaç sitokinin genetik polimorfizminin LP'nin klinik görünümü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Interferon-gamma (IFN- γ) promoter geninin ilk intronunun genetik polimorfizmlerinin OLP geliştirmek için önemli bir risk faktörü olabileceği, 308A tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) alelinin sıklığındaki artışın ek cilt tutulumunun gelişmesine katkıda bulunabildiği rapor edilmiştir [30].

LP için henüz kesin bir immünogenetik temel bulunmamaktadır, ancak çalışmalar çeşitli HLA çağrışımları bildirilmektedir. OLP de, HLA B15, Bw57, B5, B7, BX, DR2 and HLA-te22 de artış HLA-DQ1, DR4 ve B18 sıklığında azalma görülür. Hepatit C virüsüyle ilişkili OLP de HLA-DR6 da artış, karbonhidrat metabolizması bozukluğu ve OLP olan hastalarda , HLA B16, B2 ve B40'ın frekansında artış, kütanöz LP de, HLA-DR1, DQ1, DR3 veya DR9 da artış görülmüştür [33].

IL-1-beta ve IL-10 gen polimorfizmleri OLP gelişimi ile ilişkili değildir [33].

7.1.1.1.3.Sistemik Faktörler

7.1.1.1.3.1.Hepatit C

Bazı çalışmalar OLP'nin, kronik karaciğer hastalığının ekstrahepatik bir belirtisi olduğunu ve HCV enfeksiyonunun, bağışıklık sistemi tarafından keratinosit hedeflemesini bir şekilde arttırdığını göstermiştir. HCV'nin keratinositin yapısal bir bileşenini taklit edebileceği ve otoantikor üretimine yol açabileceği varsayılmaktadır. Başka bir olasılık, HCV'nin keratinositi doğrudan enfekte edebilmesidir, bu da antijenitede bir değişikliğe ve daha sonra T hücrelerinin aktivasyonuna ve hedeflenmesine neden olur [34].

İtalya'da yapılan bir çalışmada 44 HCV pozitif OLP hastası ile 144 HCV negatif OLP hastası karşılaştırılmış ve HCV görülen OLP hastalarının olduğu grup HLA Sınıf II aleli HLA-DR6 ile belirgin derecede daha yüksek ilişki göstermiştir. Bu bulgu, muhtemelen belirli HLA alt tiplerinin varlığına bağlı olarak, HCV ve OLP arasındaki ilişkinin özel coğrafi heterojenliğini kısmen açıklayabilir [30].

Fakat bazı çalışmalarda ise HCV enfeksiyonu ile OLP arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır. Bu nedenle, HCV'nin OLP'nin gelişiminde ve / veya ilerlemesinde oynadığına dair kesin bir bilgi yoktur [34].

7.1.1.1.3.2.Hipertansiyon ve Diabet

LP'nin, diabetes mellitus ve hipertansiyon ile ilişkisi ilk olarak Grinspan tarafından bulunmuştur. Bu üç hastalığın olduğu durumlar Grinspan sendromu olarak adlandırılmıştır. Grinspan sendromu klinik olarak görülse de, üç durum arasındaki ilişki sadece gerçek bir sendrom yerine hipertansiyon ve / veya diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı oluşan bir OLR temsil edebilir [30].

Yapılan bir çalışma raporuna göre, diabetes mellitus vakaların % 14-85'inde OLP ile ilişkili bulunmuştur. Liken planusun otoimmün arka planı, her iki hastalığın da aynı pataogeneze sahip olması sebebiyle, diyabet için tetikleyici olabilir.

Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda normal popülasyonla karşılaştırıldığında OLP'nin insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ile önemli bir ilişkisi olduğu sonucuna varmıştır.

Başka bir çalışmada, Bagewadi ve Bhoweer, OLP'nin diabetes mellitus ve hipertansiyonun etioloji ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı sonucuna varmıştır.

Diabetes mellitus prevalansı farklı popülasyonlardaki OLP hastaları arasında son on yılda çok farklı olduğunu bildirdi. Bazı çalışmalarda OLP ile ilişkili bulurken, bazılarında herhangi bir ilişkisi olmadı sonucuna varılmıştır [35].

7.1.1.1.3.3.Tiroid Disfonksiyonu

OLP ve tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişki, özellikle OLP ve hipotiroidizm arasında bir bağlantı olduğunu doğrulayan retrospektif bir Fin çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmada OLP hastalarının % 10'unda hipoparatiroidizm saptanırken kontrollerin % 5'inde saptanmıştır [30].

7.1.1.1.3.4.Graft Versus Host

Oral tutulum akut GVHD'li hastaların %33 ila 75 inde ve kronik GVHD'li hastaların %80 ninde görülür. Oral mukozal GVHD ve OLP, hem klinik hem histolojik olarak benzerdir. OLP ve mukokutanöz GVHD'nin antijen özgüllüğü muhtemelen farklı olmasına rağmen, T hücre infiltrasyonu, epitel bazal membran bozulması, bazal keratinosit apoptoz ve klinik hastalıkla sonuçlanan benzer immünolojik efektör mekanizmaları paylaşımları muhtemeldir [30].

7.1.1.1.4.Sistemik İlaç Kullanımı

Beta blokerler, ACE inhibitörleri, diüretikler, nonsteroid anti - inflamatuvar ilaçlar, anti sıtma, dapson, oral hipoglisemikler, penisilamin, fenotiyazinler, sülfonilüreler, antibiyotikler, antifungaller, oral antiretroviral ilaçların OLP'yi başlattığı veya şiddetlendirdiğine ilişkin bulgular vardır [32, 30, 34].

7.1.1.1.5.Tetikleyici Faktörler

Amalgam, kompozit, akrilik, nikel, kobalt gibi dental materyaller, tütün çiğneme, sigara içme, keskin dişlerden kaynaklı travma, kaba diş restorasyonları, uygun olmayan diş protezleri ve dudak yanak çiğneme gibi alışkanlıklar, plak oluşumu, yiyecek alerjileri OLP'yi şiddetlendiren faktörlerdir. Travma alanlarında lezyonların ortaya çıkışı ile karakterize olan "Köbner fenomeni" oral liken planusta pozitifdir [30,32,36,31].

7.1.1.2.Klinik Özellikler

Oral liken planus en çok bukkal mukoza, dil ve diş etinde, bunları takiben labial mukoza ve alt dudağın vermillionunda görülür. Damak, ağız tabanı ve üst dudak lezyonları nadirdir [31]. Ağızdaki lezyonların her zaman bilateral ve simetrik dağılıma sahiptir [37]. Andreasen sınıflamasına göre retiküler, papüler (Şekil 3), plak (Şekil 2), atrofik (Şekil 4), eroziv (ülseratif) ve büllöz olmak üzere altı tipi mevcuttur (Tablo 3). Eisen sınıflamasına göre ise retiküler, erütematöz ve eroziv olmak üzere üç klinik tipi vardır [31]. Bir hastada birden fazla çeşit OLP görülebilir. OLP'li hastaların yaklaşık %15 inde kütanöz lezyonlar, % 20 sinde genital lezyonlar görülür [37].

Tablo 3: Liken Planus Klinik Tipleri [38]

OLP Klinik Tipleri	Görülme Sıklığı
Retiküler	%92
Atrofik	%44
Plak	%36
Papüller	%11
Ülseratif	%9
Büllöz	%1



Şekil 2: Plak Tipinde Liken Planus [33]



Şekil 3: Papüller Ülseratif Tipte Liken Planus [38]



Şekil 4: Atrofik ve Plak Tipinde Liken Planus [30]

Klinik olarak wickham çizgileri, beyaz papül, beyaz plak,eritem, erezyon veya veziküller görülebilir ve lezyonlar bilateraldir [39,31]. OLP genellikle, sadece beyaz lezyonlar varsa asemptomatiktir, ancak eroziv atrofik tiplerde özellikle asidik veya baharatlı maddeleri yerken veya içerken, ince, eritemli mukozada veya erozyonlu bölgelerde ağrılar ve tat almada bozulma olabilir . Hafif oral rahatsızlık veya yanma hissi çoğu semptomatik olgularda sık görülen şikayetlerdir ancak bazılarında rahatsızlık şiddetli olabilir [33].

Başlıca görülen tipler retiküler ve eroziv tiplerdir.

7.1.1.2.1.Retiküler Liken Planus

Retiküler liken planus eroziv formdan çok daha yaygındır, ancak eroziv formu çeşitli çalışmalarda daha yaygın bulunmuştur. Bunun nedeni muhtemelen sevk eğilimidir(çünkü eroziv form semptomatiktir ve bu nedenle hastanın değerlendirme için akademik bir merkeze sevk edilme olasılığı daha yüksektir). Retiküler form genellikle semptomlara neden olmaz ve iki taraflı olarak arka bukkal mukozayı tutar. Post-inflamatuvar melanoz bazen retiküler çizgilere eşlik edebilir. Lateral ve dorsal dil, dişeti, damak ve vermillion sınırı gibi diğer oral mukozal yüzeyler de aynı anda tutulabilir.

Retiküler liken planus ‘‘wickham çizgileri ‘‘denilen karakteristik ağsı beyaz çizgiler sebebiyle bu adı alır, fakat bu beyaz lezyonlar bazen papül şeklinde görülebilir (Şekil 5). Bu lezyonlar genellikle statik değildir, haftalar veya aylar içinde artıp azalabilir. Retiküler patern, lezyonların daha çok papilla atrofisi ile keratotik plaklar olarak görüldüğü dorsal dil gibi bazı bölgelerde o kadar belirgin olmayabilir. Ayrıca, yüzeysel mukoseller liken planus tarafından tutulan mukozal alanların içinde veya bu alanlara bitişik olarak gelişebilir [29].



Şekil 5: Retiküler Liken Planus [30]

7.1.1.2.2.Eroziv Liken Planus

Eroziv liken planus, retiküler form kadar yaygın olmasa da, hasta için daha önemlidir çünkü lezyonlar genellikle semptomatiktir. Klinik olarak, değişen dercelerde santral ülserasyonlu atrofik, eritemli alanlar vardır [29]. Ağrı, yanma, şişlik, tahriş, kanama görülen semptomlardır [31]. Atrofik bölgelerin çevresi genellikle ince, beyaz yayılan çizgilerle çevrelenmiştir (Şekil 7). Bazen atrofi ve ülserasyon dişeti mukozası ile sınırlıdır, bu deskuamatif gingivitise sebep olur (Şekil 8). Bu gibi durumlarda perilezyonel dokudan ışık mikroskobu ve immüno Floresan çalışmalar için biyopsi örnekleri alınmalıdır, çünkü mukoz membran pemfigoid ve pemfigus vulgaris benzer bir şekilde görünebilir. Eroziv bileşen şiddetli ise, altta yatan bağ dokusu ile epitel ayrılabilir. Bu durum büllöz liken planus ile sonuçlanabilir [29].



Şekil 6: Eroziv Liken Planusta Ülserasyon [29]



Şekil 7: Deskuamatif Gingivitis [29]

7.1.1.3.Histopatolojik Özellikler

Liken planus histopatolojik özellikleri karakteristik ama spesifik olmayabilir. Likenoid ilaç reaksiyonu, likenoid amalgam reaksiyonu, oral greft-versus-host hastalığı (GVHD), lupus eritematosus (LE), kronik ülseratif stomatite benzer histopatolojik patern gösterebilir. Epitel yüzeyinde değişik derecede ortokeratoz ve parakeratoz bulunabilir.

Spinous tabakasının kalınlığı değişebilir. Rete pegler olmayabilir veya hiperplastik olabilir, ancak genellikle sivri veya "testere dişli" bir şekle sahiptir.

Epitelin bazal hücre tabakasının tahribatı (hidropik dejenerasyon) da belirgindir. Buna epiteliuma hemen bitişik ağırlıklı olarak T lenfositlerinin yoğun, bant benzeri infiltrasyonu eşlik eder. Dejeneratif keratinositler epitel ve bağ dokusu arayüzü alanında görülebilir ve kolloid, sitoid, hyalin veya civatte cisimcikleri olarak adlandırılır. Oral liken planusta önemli derecede epitelial atipi beklenmez, fakat kandidal enfeksiyonla birlikte olunca endişe verici görünebilir. Kandida enfeksiyonu tedavisi sonrasında yediden değerlendirilmelidir. Zaman zaman epitelial displazinin atipik hücrelerine konak yanıtı, özellikle orta derecede displazilerde, histopatolojik olarak liken planustan neredeyse ayırt edilemez. Bu belirsizlik liken planus'un kötü huylu dönüşüm potansiyeli ile ilgili tartışmalara katkıda bulunabilir.

Liken planusun immünpatolojik özellikleri nonspesifiktir. Lezyonların çoğu, bazal membran bölgesinde tüylü bir fibrinojen bandının birikimini gösterir [29].

OLP tanısında dışlayıcı olarak kabul edilen çeşitli histolojik kriterler; bazal hücre likefaksiyon dejenerasyonu yokluğu, poliklonal inflamatuvar infiltrasyon, displazi düşündüran anormal sitoloji, anormal keratinizasyon, düz rete pegler ve kolloid organların yokluğudur [30].

7.1.1.4.Prognoz

Liken planusun başlangıcı yavaştır ve zirveye ulaşması aylar alır. Genellikle 18 ay içinde ciltten temizlenir, ancak bazı vakalarda uzun yıllar sürebilir. Oral lezyonlar ise inatçıdır. Ekstraoral lezyonlar OLP'de mevcut olabilir veya OLP'nin başlangıcını takip edebilir, ancak dikkatli bir anamnez ve inceleme ile latent ve başka bir sebebe bağlı olduğu düşünülen lezyonlar ortaya çıkarılabilir [33].

Oral skuamöz hücreli karsinom gelişiminde liken planuslu hastalarda genel popülasyona göre biraz daha yüksek bir insidans vardır. Oral liken planuslu hastalarda kötü huylu dönüşüm sıklığı % 0,3 ile % 3 arasındadır. Eroziv atrofik formlarda kötü huyluya dönüşüme daha sık rastlanır [40].

Bombeccari ve arkadaşları 7 yıllık bir çalışmada 327 oral liken planuslu hastanın 8 tanesinde skuamöz hücreli kanser geliştiğini ve kadınlarda daha sık gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Oral liken planuslu hastaların kanser gelişme riski açısından yakından takip edilmeleri gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bardellini ve arkadaşları ise 204 oral liken planuslu hastada %0,98 oranında oral skuamöz hücreli kanser geliştiğini gözlemişlerdir. Bu hastaların ömür boyu bu risk açısından takip edilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir. Eisen ise 723 oral liken planuslu hastada %0,8 oranında özellikle eroziv ve eritematöz liken lezyonları üzerinde skuamöz hücreli kanser gelişimini 8 yıla varan takiplerde gözlemişlerdir [41].

7.1.1.5.Tanı ve Ayırıcı Tanı

Bazı araştırmacılara göre OLP teşhisi klinik görünüm ile yapılabilir. Bununla birlikte, klinik tanıyı doğrulamak ve esas olarak displazi ve maligniteyi dışlamak için genellikle histopatolojik çalışma ile oral biyopsi önerilir [30].

Perilezyonel dokunun direkt immunfloresan inceleme tanı için etkili ve doğru bir yöntemdir, özellikle diğer durumların dışlanması yarar sağlar. İmmünofloresans, bazal membran bölgesinde lineer desenli fibrin ve tüylü fibrinojeni ve submukozada globüler IgM yi ortaya çıkarır. Fibrinojen birikiminin yokluğunda sitoidler immünoresans biyopsi örneklerinde sıklıkla saptanır [42,43].

Ayırıcı tanıda lökoödem, morsicatio buccarum, beyaz sünger nevus, aftöz stomatit gibi benin lezyonlar, kandidiazis, herpetik stomatit, sifiliz gibi enfeksiyöz nedenler, lökoplaki, eritroplaki, skuamöz hücreli karsinom gibi prekanseröz ve kanseröz oluşumlar, otoimmün büllü hastalıklar, lupus eritematozus göz önüne alınmalıdır. Retiküler OLP coğrafik dil, kandidiyazis ve linea albayla karıştırılabilir [43].

Ayırıcı tanısı yapılması gereken likenoid lezyonlar şunlardır:

- İlaca bağlı lezyonlar
- Dental materyallere bağlı lezyonlar
- Diabetes mellitus
- Graft versus host
- Karaciğer hastalığı veya hepatit c enfeksiyonu
- HIV

Likenoid lezyonlar liken planusa benzer, fakat likenoid lezyonlar tek taraflı, erozyonla ilişkili olabilir ve sorun teşkil eden ilacın kesilmesiyle çözülebilir.

Likenoid lezyonlar histopatolojik olarak liken planusa göre şu özelliklerle daha ilişkilidir,

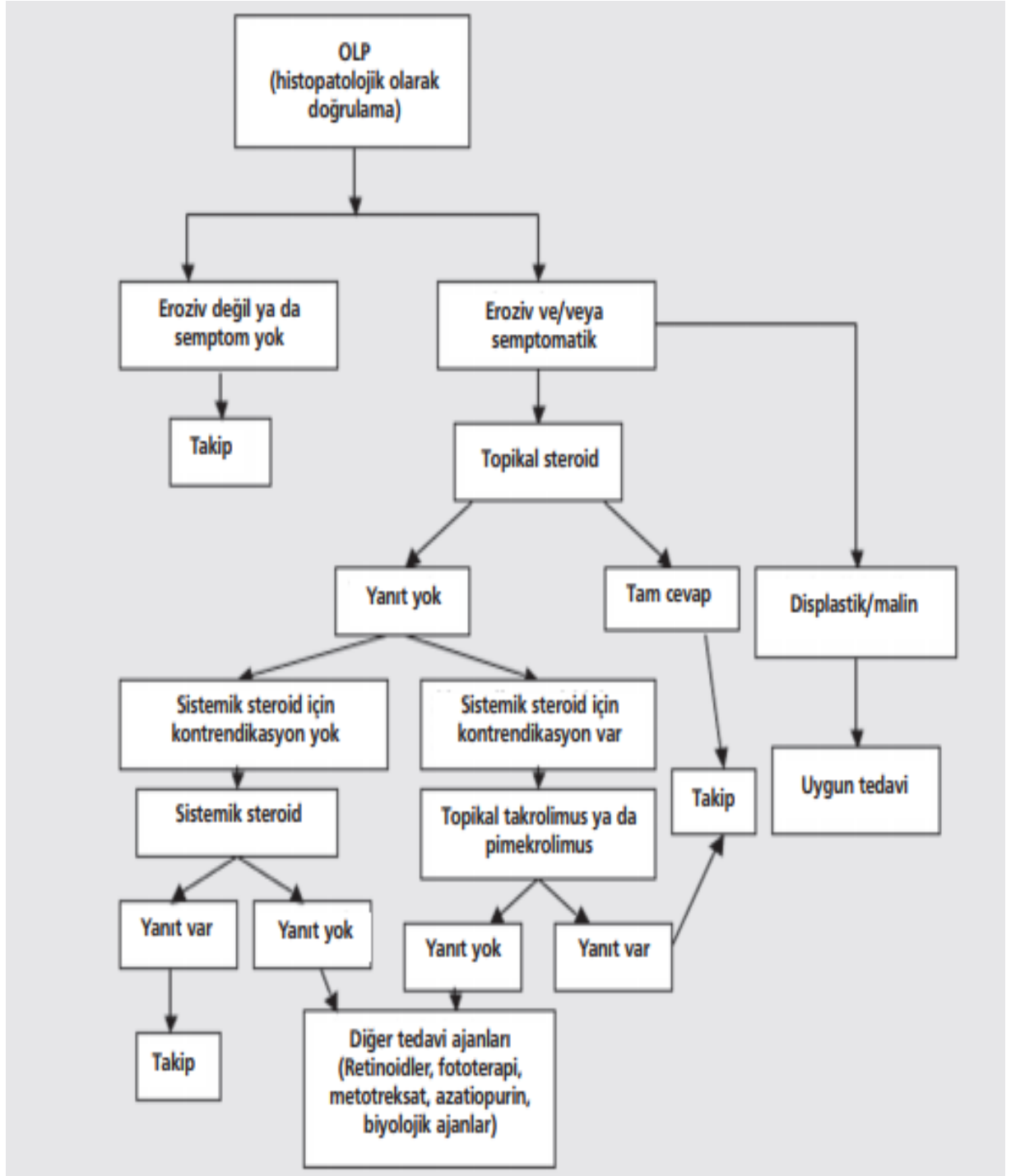
- Daha derin infiltrasyon
- Perivasküler infiltrasyon
- Parakeratozis
- Epiteldeki keloid cisimcikleri
- Bazal hücre oto antikoru

[33]

7.1.1.6.Tedavi

OLP için kesin bir tedavi yöntemi yoktur, tedaviler semptom gidericidir. Asemptomatik nanülseratif lezyonlarda farmakolojik tedaviye gerek yoktur. Tedavide kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, retinoidler, mikofenolat mofetil, metotreksat gibi ajanlar, foto(kemo)terapi ve cerrahi eksizyon yöntemi kullanılmaktadır [44] (Şekil 8).

OLP tedavisi için öncelikle optimum ağız hijyeni sağlanmalı, travmaya neden olan durumlar varsa ortadan kaldırılmalıdır. Özellikle atrofik ve aşındırıcı lezyonları olan hastalarda tüm sıcak, tuzlu, asidik veya baharatlı yiyeceklerin yanı sıra sigara ve alkol alımından kaçınmak, stresi kontrol etmek tedaviye yardımcı olabilir. OLP'li hastaların %20 si tedavisiz şekilde iyileştiği görülmüştür [45].



Şekil 8: OLP’de algoritmik tedavi [44]

7.1.1.6.1.Kortikosteroidler ile Tedavi

Topikal kortikosteroidler evrensel olarak semptomatik, displastik olmayan ve malignant dönüşümleri göstermeyen OLP lezyonların tedavisi için birinci basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir [1]. Kortikosteroidler topikal, sistemik veya intralezyonel olarak kullanılır ve topikal olarak gargara, merhem, macun veya sprey formunda olabilirler [38,45].

Hasta şu konularda bilgilendirilmelidir; OLP, beklenen alevlenme dönemleri ve semptomsuz dönemler ile kronik bir hastalıktır; hastalık aktivitesi, her hastada dalgalanma gösterebilir; tedavinin amaçları ağrılı semptomların ortadan kaldırılması, ülseratif lezyonların iyileştirilmesi, ağız kanseri riskin azaltılması, semptomsuz sürelerin uzatılması ve iyi ağız hijyeni ve diş durumunun sürdürülmesidir [45].

Topikal KS'ler OLP tedavisinde hafif ve orta dereceli lezyonlarda kullanılır. Tedavideki en büyük zorluk, bu ajanların oral mukozada sürüldükleri alanda uzun süre duramamaları ve dolayısıyla yeterli emilememeleridir. Emilimlerini artırmak amacıyla 'orobase' formları mevcuttur. Bunun dışında en iyi uygulama sonuçlarının jel formundaki preparatlarla elde edildiği kabul edilmektedir [44]. TC ler uygulandıktan sonra ajanın lezyonlu bölgeden uzaklaşmasını önlemek için yarım saat bir şey yiyip içmemek gerekir [46].

Topikal tedavi seçenekleri

- %0.1 Triamnisolon krem, merhem günde 4-5 kez lezyon üzerine uygulanır veya gargara formunda kullanılabilir. Merhem ve gargara formları arasında klinik iyileşmede bir fark görülmemiştir [34,47]. Malhotra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %66'sında oldukça iyi yanıt alınmıştır [48].

- %1 Fluosinolon asetonit jel günde 1,5 gr 3 hafta lezyon üzerine uygulanır [46,49]. Fluosinolonun OLP tedavisinde triamsinolon'dan daha yüksek, klobetazol propiyonattan ise daha düşük etkiye sahip olduğu olduğu kanıtlanmıştır [49]. Thongprasom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %68 inde tam remisyona sağlandığı görülmüştür [48].

- 0.05% Fluosinonid merhem, jel veya krem formu günde iki kez iki hafta boyunca lezyon üzerine uygulanır. Hastaların %60'ında iyi veya kısmi yanıt, %20'sinde ise tam remisyona alındığını göstermiştir [34,46]. Yapılan bir çalışmada flusininonid ile %0.1'lik triamsinolon asetonidin etkinliği kıyaslanmış ve 4 haftalık tedavi sonucunda flusininonid daha etkili bulunmuştur.

- %0.1 Betametazon velerat krem veya merhem günde 4-5 kere 15 gr lezyon üzerine uygulanır [34].

- %0.05 Flutikazon krem, jel veya merhem lezyon üzerine günde 3-4 kez yemeklerden sonra ve yatmadan önce uygulanır [45].

- Beklometazon dispropiyat (100 mcg/puff), flutikazon propiyonat (50mcg/puff) inhaler kortikosteroidler sprey olarak lezyon üzerine günde 3-4 kez uygulanır [45]. Hegarty ve arkadaşları yaptığı çalışmada 6 hafta süreyle flutikazon propiyonat sprey kullanan hastalarda %63 remisyona görülmüştür [50].

- Betametazon dipropiyonat %0.05 pomad oldukça etkili bulunmuştur [51].

- Klobetazol merhem, krem veya jel formunda (%0.05) günde 3-4 kez lezyon üzerine uygulanır. Topikal klobetazol propionatın düşük (%0,025) ve yüksek (%0,05) konsantrasyonlarda kullanıldığı bir çalışmada 2 aylık tedavi sonunda elde edilen klinik

düzelmenin istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda OLP li hastaların %56 ila 75'inde belirti ve semptomların tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. OLP tedavisinde triamnisolon ve fluosinonidden daha etkilidir [44,36,47].

OLP'de lezyonlar geniş bir alana yayılım gösteriyorsa, krem ve merhem formlarını uygulamak zorlaşır. Bu durumda gargara formu daha etkindir.

-1mg/ml triamnisolon asetonit çözeltisi veya 0.1mg/1ml deksometazon eliksir yemeklerden sonra ve geceleri 5ml 2 dk boyunca gargara yapılır [45]. Vincent'in bir raporuna göre (1990), triamnisolon asetonit çözeltisinin OLP'li 46 hastadan 27'sinde etkili olduğu kanıtlandı [46].

-Hidrokortizon hemisüksinat sulu çözeltisi ile gargara yapılır [45]. Holbrook yaptığı çalışmada hastaların %48 inde tam remisyon, %37 sinde kısmi remisyon olduğunu göstermiştir [48].

-5mg çözünebilir prednizolon tablet 15 ml suyla karıştırılarak günde 3-4 kez gargara yapılır [45].

-500mg çözünebilir betametazon tablet 10-15 ml suyla karıştırılarak günde 4 kez gargara yapılır [45].

-Betametazon sodyum fosfat 0.5 mg tablet 10 ml suda çözündürülerek günde dört kez 3 dk boyunca gargara yapılır. Hegarty ve arkadaşları yaptığı çalışmada OLP lezyonlarının kısa süreli tedavisinde kortikosteroidlerin iki formu olan; flutikazon propiyonat sprey ve betametazon sodyum fosfat ağız çalkalama çözeltisini kullanmıştır. Her iki ajanın da etkili olduğu ve lezyon alanının önemli ölçüde azaldığı sonucuna varmışlardır.6 hafta süreyle betametazon sodyum fosfat ile tedavi edilen hastalarda lezyonlarda %41 oranında remisyon görülmüştür [50,52].

- %0.05 Klobetazol propiyonat ve 100000 IU/cc nistatin günde 3 kez 10 cc ile 5dk boyunca gargara yapılır [50]. Gonzales-Moles ve arkadaşları yine clobetazol %0.05 ağız yıkama çözeltisinin şiddetli oral eroziv liken planus lezyonlarının tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu bulmuştur. 48 haftalık periyotta, %93.3 total iyileşme görmüş, yalnızca 2 hastada tedaviye yanıt alınamadığını gözlemlemiştir [53].

Eğer şiddetli semptomatik OLP vakalarında topikal tedaviye cevap alınamadıysa intralezyonel ve submukozal kortikosteroidler düşünülür.

-0.2-0.4 ml 10mg/ml triamnisolon asetonit haftada bir doz olmak üzere 2-3 doz uygulanır. Aynı zamanda günde 15-20 mg prednizolon 2 hafta boyunca kullanır. İntralezyonel olarak hidrokortizon, betametazon, deksametazon, metil prednizolon da kullanılır [45,36]. 1967'de Sleeper çalışmasında, lezyonlara enjekte edilen 5-7 mg triamsinolon alan yedi hastanın 2 hafta içinde semptomların hafiflediği, üçünün lezyonların tamamen iyileşme gösterdiği ve geri kalan dördünün klinik olarak kayda değer iyileşme gösterdiği sonucuna vardı [46].

Geniş alanlara yayılmış ve çok fazla lezyonun olduğu durumlarda sistemik kortikosteroid kullanımı endikedir.

İlk 5 gün günlük 40 mg, sonraki 7-10 boyunca 10-20 mg prednizolon kullanılır. Hidrokortizon 20 mg tablet ve triamnisolon 4 mg tablet günde max 50 mg olmak üzere beş gün boyunca kullanılabilir [45].

Topikal kortikosteroidlerin kronik kullanımı bazı hastalarda kandidiyaza neden olabilir. Cawson, betametazon valerat ile tedavi gören 30 OLP hastasının 4'ünde kandidiyaz oluşumunu bildirmiştir. Klobetazol ile tedavi edilen 24 hastanın 3'ünde kandidiyaz geliştiği bildirilmiştir. Vincent ve diğerlerine göre triamsinolon asetonid süspansiyonu ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 31'i sekonder kandidiyaz geliştirmiştir [46]. Bu nedenle topikal veya sistemik bir antifungal ile yardımcı tedavi genellikle yararlıdır. Genel olarak iyi tolere edildikleri için topikal kortikosteroidlerle çok az ciddi yan etki ortaya çıkar. Bildirilen yan etkiler şunlardır; mide bulantısı, refrakter tepki, mukozal atrofi, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, kötü tat ve gecikmiş iyileşmedir. Topikal kortikosteroid kullanımının bilinen bir yan etkisi olan atrofi, oral mukozada nadiren görülür [30]. Ayrıca kıllı lökoplaki ve ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilir [52]. İntraoral topikal kortikosteroidlerin ise sistemik absorpsiyonu belgelenmiştir ve nadiren adrenal supresyon dahil sistemik yan etkilere neden olabilir. Lezyonlar iyileştikçe ve semptomlar azaldıkça, preparatın gücünün azaltılması, uygulama sıklığının azaltılması veya topikal kalsinörin inhibitörleri gibi kortikosteroid harici ajana geçiş yapılması tavsiye edilir. Lezyonların veya semptomların yokluğunda, tedavi azaltılabilir veya kesilebilir [30].

SONUÇ

Kortikosteroid çok uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bilinen ciddi birçok yan etkisine rağmen, dikkatli ve yerinde kullanıldıklarında önemli derecede fayda sağlamaktadırlar.

Oral mukoza, oral mukozaya özgü lezyonların ve birçok sistemik hastalığın belirti veya belirtilerinin görülebildiği yerdir. Oral mukozada oluşan lezyonların etiyolojisi travma, enfeksiyon, immünolojik nedenler veya idiyopatik olabilir. Kortikosteroidler oral mukoza hastalıklarında sıklıkla kullanılan ajanlardır.

Oral liken planus, kronik seyri ve özellikle atrofik ve erozif lezyonların sebep olduğu ağrı nedeniyle morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Oral liken planusta tedavi, semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Semptomatik oral liken planusta kortikosteroidler ilk tercih edilen ajanlardır. Lezyonun ciddiyetine ve yayılımına göre farklı poteste ve farklı formlarda ajanlar tercih edilir. Kortikosteroidler topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanılabilir. Bir topikal kortikosteroid ile tedavinin başarısını belirlemede önemli bir rol oynayan faktörlerden biri, temelde topikal kortikosteroidi uygulamak için kullanılan araçlara bağlı olan, ilacın lezyonla doğrudan temas ettiği süredir. Oral liken planusta en sık kullanılan uygulama şekli yapışkan merhemler ve sulu solüsyonlardır. Yapılan birçok çalışmada, OLP tedavisinde en çok reçete edilen ajan olan kortikosteroidlerin kısa sürede önemli derecede başarı sağladığı görülmüştür.

KAYNAKÇA

1. KAPUGİ, M. ve CUNNINGHAM, K., 2019, Corticosteroids, Orthop Nurs., 38(5), 336-339.
2. WILLIAMS, D.M., 2018, Clinical Pharmacology of Corticosteroids, Respiratory Care, 63(6), 655-670.
3. SAMBANDAM, V. and NEELAKANTAN, P., 2013, Steroids in Dentistry - A Review , Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 22(2), 240-245.
4. SINGH, S., SINGH, A., SHUKLA, A. ve SRIVASTAVA, R., 2015, Corticosteroids and their Therapeutic Applications in Dentistry, J Res Adv Dent 4(3), 350-358.
5. KATZUNG, B.G., MASTERS, S.B. ve TREVOR, A.J., 2016, Temel ve Klinik Farmakoloji, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 9786053350361.
6. SAMANCI, N. ve BALCI, N., 2001, Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları, T Klin Tıp Bilimleri 21, 131-140.
7. KAYAALP, O., 2012, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 9786055270100.
8. ARPACI, A.H., ve IŞIK, B., 2017, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Kortikosteroid Kullanımı, Türkiye Klinikleri Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 3(2), 77-84.
9. ARLT, W. and STEWART, P.M., 2005, Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action, Endocrinol Metab Clin North Am, 2005, 34(2), 293-313.
10. HARGREAVES, K. and ABBOTT, P.V., 2005, Drugs for pain management in dentistry, Aust Dent J., 50(4 Suppl 2), 14-22.
11. GİDENER, S. ve ARICI, A., 2012, Glukokortikoidler, Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topic, 5(1), 25-33.
12. DOWD, F.J., JOHNSON, B.S. ve MARIOTTI, A.J., 2017, Pharmacology and Therapeutics for Dentistry, Elseiver, United States of America , 978-0-323-39307-2
13. ERGNE, N. ve BÖYÜKÇAM, Y., 2014, Kortikosteroidlerin Fizyolojisi, Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics, 7(4), 1-8.
14. GUYTON, A.C. and HALL, J.E., 2006, TEXTBOOK of Medical Physiology, Elseiver, China, 0-7216-0240-1.
15. BUCHMAN, A.L., 2001, Side Effects of Corticosteroid Therapy, J Clin Gastroenterol, 33(4), 289-294.
16. ORAY, M., ABU SAMRA, K., EBRAHİMİADİB, N., MEESE, H. ve FOSTER, C.S., 2016, Long-term side effects of glucocorticoids, Expert Opin Drug Saf., 15(4), 457-65.
17. BENTIVEGNA, G., OSELLA, G., PİA, A. ve TERZOLO, M., 2018, Effects on bone health of glucocorticoid replacement therapy in primary and secondary adrenal insufficiency: A review, Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research, 3, 31-37.

18. ROSEN, C.M., 2019, Corticosteroids, *Pediatr Rev.*, 40(10), 546-548.
19. BASİRAT, M., KİA, S.J., MOTEVASSEL, S. ve DADVAR, Z., 2019, Review Paper: Corticosteroids Indications in Oral and Maxillofacial Diseases: Side Effects, Dosage, and Administration, *Journal of Dentomaxillofacial Radiology, Pathology and Surgery*, 7(2), 51-56.
20. ÜNÜR, M. ve KARAPINAR, G., 2019, Drugs used in the treatment of oral mucosal diseases, 15(3), 366-373.
21. SANGHAV, J. ve ADİTYA, A., 2015, Applications of Corticosteroids in Dentistry, *J Dent Allied Sci*, 4, 19-24.
22. KALLALI, B., SINGH, K. ve THAKER, V., 2011, Corticosteroids in Dentistry, *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 23(2), 128-131.
23. VENKATESH, E., BAGEWADI, A., KELUSKAR, V. ve SHETTI, A., 2010, Role of Corticosteroids in Dentistry, *Archives of Dental Sciences*, 1(1), 3-11
24. GUPTA, M., Singh, PAWAR, C.S., GUPTA, M., 2015, Topical Corticosteroids: Applications in Dentistry, *Santosh University Journal of Health Sciences*, 1(2), 99-101.
25. RUDRALINGAM, M., RANDALL, C. ve MIGHELL, A.J., 2017, The use of topical steroid preparations in oral medicine in the UK, *BRITISH DENTAL JOURNAL*, 223(9), 633-638.
26. GONZALEZ-MOLEZ, M.A., 2010, The use of topical corticoids in oral pathology, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 15(6), 827-31.
27. GONZALEZ-MOLEZ, M.A. ve SCULLY, C., 2005, Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease— Management with Topical Corticosteroids: (1) Fundamental Principles and Specific Agents Available, *J Dent Res*, 84(4), 294-301.
28. HARGITAI, I.A., 2018, Painful Oral Lesions, *Dent Clin N Am*, 62, 597–609.
29. NEVILLE, B.W., ALLEN, C.M., DAMM, D.D. ve CHI, A.C., 2016, *Oral and Maxillofacial Pathology*, Elseiver, Canada, 978-1-4557-7052-6.
30. ALRASHDAN, M.S., CIRILLO, N., ve MCCULLOUGH, M., 2016, Oral lichen planus: a literature review and update, *Arch Dermatol Res*, 308, 539–551.
31. OLSON, M.A., ROGERS, R.S. and BRUCE, A.J., 2016, Oral lichen planus, *Clinics in Dermatology*, 34, 495–504.
32. KRUPAA, R.J., SANKARI, S.L., MASTHAN, K.M.K. and RAJESH, E., 2015, Oral lichen planus: An overview, *J Pharm Bioall Sci*, 7, 158-61.
33. SCULLY, C., 2013, *Oral and Maxillofacial Medicine*, Elseiver, China, 9780702049484.
34. HUBER, M.A., 2004, Oral lichen planus, *Quintessence int*, 35, 731-752.
35. NOSRATZEHİ, T., 2017, Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments, *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (5), 1161-1167.

36. SCULLY, C., EISEN, D. and CARROZZO, M., 2000, Management of Oral Lichen Planus, *Am J Clin Dermatol*, 1(5), 287-306.
37. CHIANG, C-P., 2018, Oral lichen planus e Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinicdeficiencies, and management, *Journal of the Formosan Medical Association*
38. ION, D. and SETTERFIELD, J.F., 2016, ORAL LICHEN PLANUS, *Prim Dent J.*, 5(1), 40-44.
39. ISMAİL, S.B., KUMAR, S.K.S. and ZAIN, R.B., 2007, Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation, *Journal of Oral Science*, Vol49, No2, 89-106.
40. SHAFER, W.G., HINE, M.K. and LEVY, B.M., 2016, Shafer's Textbook of ORAL PATHOLOGY, Elseiver, India, 978-0-7216-8128-3.
41. TÜRSEN, Ü., 2015, Oral Liken Planus ve Diğer İnflamatuar Hastalıklar, *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 8(4), 52-58.
42. EISEN, D., 2003, The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus, *Dermatol Clin*, 21, 79–89.
43. OBA, M.Ç., ENGİN, B., KUTLUBAY, Z. ve SERDAROĞLU, S., 2017, Oral Liken Planus, *Dermatoz*, 8(4), dermatoz17084d1
44. BAYRAMGÜRLER, D. ve DEMİRİSOY, E.O., 2012, Zorlu Oral Hastalıklarda Güncel Tedavi:Oral Liken Planus, *Oral Lökoplaki, Türkderm* 46(2), 110-8.
45. ROTARU, D., CHISNOIU, R., PICOS, A.M., PICOS, A. and CHISNOIU, A., 2020, Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review), *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 20, 198.
46. AHAMED, A.A., MEENAKSHI, K. and GANAPATHY, D., 2019, A review on various treatment modalities for oral lichen planus, *Drug Invention Today*, 11(2), 49-54.
47. BAGAN, J., COMPILATO, D., PADERNI, C., CAMPISI, G., PANZARELLA, V., PICCIOTTO, M., LORENZINI, G. and FEDE, O., 2012, Topical Therapies for Oral Lichen Planus Management and their Efficacy: A Narrative Review, *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5470-5480
48. THONGPRASOM, K. and KITTIPONG, D., 2008, Steroids in the treatment of lichen planus: a review, *Journal of Oral Science*, Vol. 50, No. 4, 377-385.
49. KİRAN, M.S., VİDYA, S., ASWAL, G.S., KUMAR, V. And RAI, V., 2017, Systemic and Topical Steroids in the Management of Oral Mucosal Lesions, *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 9(1), 1-3.
50. HEGARTY, A.M., HODGSOB, T.A., LEWSEY, J.D. and PARTER, S.R., 2002, Flulicasone propionole sprej and betamethasone sodium phosphale mouthrinse: o randomized crossover sludy far the of symptomatic orol lichen planus, *J Am Acad*, 47, 271-279.
51. İŞÇİMEN, A., 2005, *Dermatolojide Gelişmeler*, Mega Basım, 975-00007-0-6.

52. GONZALEZ-MOLEZ, M.A. and SCULLY, C., 2010, HPA-suppressive effects of aqueous clobetasol propionate in the treatment of patients with oral lichen planus, *JEADV*, 24, 1055–1059.
53. GONZALES-MOLES, M.A, MORALES, P., RODRIGUEZ-ARCHILLA, A. and ISABEL, I.R., 2002, Gonzalez-Moles S: Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93, 264–270.