

Review

The Role of Corticosteroids in Treatment of Autoimmune and Rheumatologic Disorders

Fatemh Tahghighi¹, Vahid Ziaee^{2*}

1. Department of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Pediatric Rheumatology Research Group, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: ziaee@tums.ac.ir

(Received 6 February 2019; Accepted 30 April 2019)

Abstract

Corticosteroids are synthetic analogues of the natural cortisol hormone, which secreted by the adrenal glands. Corticosteroids have two main therapeutic effect, anti-inflammatory and immunosuppressive effect. Since 1950s, when Henoch used this group drugs in the treatment of rheumatoid arthritis, different form of steroids were commonly studied in the treatment of other autoimmune and rheumatologic disorders.

Corticosteroids are available in different formulations, including: oral, injection (intramuscular, intravenous, intraarticular), topical (ointment for the skin, droplet for the eyes, and inhalation for the respiratory system). In this review, we discuss on the effects of corticosteroids depends on the dosages. Different doses and side effects of corticosteroids are discussed in detail in this review, including: physiologic effects, inhibit neuroendocrine axis, stress doses (in perioperative and other stress), anti-inflammatory and immunosuppressive, with emphasize on rheumatologic and autoimmune disorders.

Keywords: Corticosteroids, Autoimmune disorders, Inflammation, Rheumatologic disorders.

Clin Exc 2019; 8(39-52) (Persian).

نقش و جایگاه کورتیکواستروئیدها در درمان بیماری‌های خود التهابی و اختلالات روماتولوژیک

فاطمه تحقیقی^۱، وحید ضیایی^{۲*}

چکیده

کورتیزول یک هورمون ترشح شده از غدد آدرنال است. کورتیکواستروئیدها در واقع آنالوگ سنتتیک گلوکوکورتیکوئید طبیعی بدن (یعنی کورتیزول) هستند. این داروها با دو مکانیسم ضدالتهابی و سرکوب کننده سیستم ایمنی در درمان بیماری‌ها استفاده می‌شوند، استروئیدها در درمان بیماری‌های التهابی و اختلالات روماتولوژیک کاربرد فراوانی داشته و سال‌هاست که اثرات درمانی و مفید این داروها در درمان بیماری‌های روماتیسمال شناخته شده است. از سال ۱۹۵۰ که هنوز و همکاران برای اولین بار از این داروها در درمان آرتریت روماتوئید کردند استفاده از این داروها در درمان بیماری‌های روماتیسمال مرسوم شد. این داروها به شکل‌های مختلف مانند خوراکی، تزریقی (عضلانی، وریدی، داخل مفصلی) و موضعی (پماد، قطره و استنشاقی) در دسترس هستند و بسته به دوزهای مصرفی اثرات متفاوتی دارند که شامل اثرات فیزیولوژیک، مهارکنندگی محور نوراندوکراین، و مقابله با استرس، ضدالتهابی و مهارکنندگی سیستم ایمنی می‌باشد. استروئیدها به صورت فیزیولوژیک در طی شبانه‌روز به میزان ۱۸-۱۲ میلی گرم (کورتیزول) به ازای هر مترمربع سطح بدن ترشح می‌شود که اثرات تنظیم کننده هموستاز بدن، کاهش التهاب، تخفیف واکنش‌های ایمنی را دارند. ولی در دوزهای بالاتر سه اثر مهم دیگر را هم ایفا می‌کنند. در دوزهای بسیار بالا (با دوز ۳۰-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت پالس ۳-۱ روزه تأثیر مهار سیستم ایمنی را دارد و دوزهای ۲-۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث بروی اثرات ضدالتهابی آن می‌شود. همچنین در دوز کمی بالاتر از دوز فیزیولوژیک (برمبنای استفاده از پردنیزولون کمتر از ۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) اثر تنظیم کنندگی محور نوراندوکراین را دارد. در این مقاله سعی شده مروری بر نقش و موارد مورداستفاده کورتیکواستروئیدها، انواع دوز و عوارض آن‌ها با تأکید بر نقش این دسته از داروها در بیماری‌های روماتولوژیک و اتوایمون انجام شود.

واژه‌های کلیدی: گلوکوکورتیکوئیدها، التهاب، اختلالات روماتولوژیک، خود ایمنی.

مقدمه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نیز کاربرد دارند. این داروها در درمان بیماری‌های روماتیسمال نیز کاربرد فراوانی دارند و سال‌هاست که اثرات درمانی و مفید این داروها در درمان بیماری‌های روماتیسمال شناخته شده است (۱-۲).

گلوکوکورتیکوئیدها در علم پزشکی کاربرد فراوانی دارند و در بسیاری از بیماری‌های استفاده می‌شوند. این داروها بیش از همه با دوزهای فارماکولوژیک برای کنترل وضعیت‌های التهابی بکار می‌روند، اما در مواردی مانند جایگزینی هورمونی در نارسایی آدرنال و

۱. گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲. گروه تحقیقاتی بیماری‌های روماتولوژیک کودکان، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۱۰

E-mail: ziaee@tums.ac.ir

می‌شوند. البته بخش رتی‌کولای غده فوق کلیوی هم مقدار کمی هورمون‌های جنسی (به‌ویژه آندروژن) ترشح می‌کند. مینرالوکورتیکوئیدها در ساماندهی آب و الکترولیت‌ها در بدن نقش دارند (احتباس آب و سدیم و دفع پتاسیم). کورتیکواستروئیدها نقش‌های گوناگونی در بدن دارند از جمله کاهش التهاب، تخفیف واکنش‌های ایمنی، تأثیر بر سوخت‌وساز و افزایش قندخون. کورتیکواستروئیدها تنظیم‌کننده هموستاز کل بدن هستند و اثرات وسیعی در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین، لیپید و تنظیم آب و الکترولیت دارند. کورتیکواستروئیدها تقریباً بر تمام سیستم‌های عمده بدن شامل کاردیوواسکولر، موسکولوسکلتال، سیستم عصبی و سیستم ایمنی بدن و حتی بر روی سایر هورمون‌ها مانند؛ کاتیکول‌آمین‌ها و گلوکاکاگون نیز تأثیر دارند. اساساً مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها برای زنده ماندن و بقای فرد ضروری هستند. فعالیت ترشحی قشر آدرنال توسط هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک^۱ که از غده هیپوفیز ترشح می‌شود تنظیم می‌گردد. اما ترشح مینرالوکورتیکوئیدی قشر آدرنال علاوه بر ACTH توسط برخی از عوامل موجود در گردش خون نیز کنترل می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها آنژیوتانسین II می‌باشد. این ماده پپتیدی در خون و در نتیجه فعالیت هورمون رنین تولید می‌شود (۱۰-۸).

ب: اثرات مهارکنندگی محور نورواندوکرین

میزان استروئید مترشحه در بدن در طی شبانه‌روز ۱۸-۱۲ میلی‌گرم کورتیزول به ازای هر مترمربع سطح بدن (تقریباً معادل ۳-۴ میلی‌گرم پردنیزولون) می‌باشد (۱۰۸). در درمان بیماری‌های روماتیسمی و اتوایمیون دوزهای مختلفی از داروهای کورتیکواستروئیدی بکار می‌رود (۱۱-۱۳). ولی مشاهده شده در برخی از بیماری‌های روماتولوژیک مانند آرتریت ایدیوپاتیک جوانان با تجویز استروئید خوراکی در حد دوز فیزیولوژیک تا حداکثر دو برابر دوز

در واقع از سال ۱۹۵۰ که Hench و همکاران موفق به دریافت جایزه نوبل در پزشکی به دلیل استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها برای اولین بار در درمان آرتریت روماتوئید شدند، استفاده از این داروها در درمان بیماری‌های روماتیسمال مرسوم شد (۲-۳). این داروها ممکن است به‌صورت سیستمیک و به روش‌های مختلفی مانند خوراکی، تزریق عضلانی یا وریدی و با دوزهای مختلفی استفاده شوند. مقدار تجویز دارو و راه تجویز دارو براساس نوع بیماری که تحت درمان قرار می‌گیرد متفاوت است (۳۱).

اثرات درمانی و دوزهای کاربردی کورتیکواستروئیدها

گلوکوکورتیکواستروئیدها اثرات مهاری بر روی طیف وسیعی از پاسخ‌های ایمنی اختصاصی با واسطه سلول‌های T و B و عملکرد مؤثر فاگوسیت‌ها دارند. همچنین به دلیل سایر اثرات مهاری بر هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در درمان تظاهرات حاد بیماری‌های التهابی و اتوایمیون استفاده می‌شوند (۴-۵). این داروها در واقع آنالوگ سنتتیک گلوکوکورتیکوئید طبیعی بدن کورتیزول که یک هورمون ترشح‌شده از غدد آدرنال است هستند و داروهای منحصربه‌فردی هستند که با دو مکانیسم ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در درمان بیماری‌ها استفاده می‌شوند، ضمن آنکه در دوزهای بسیار پائین اثرات فیزیولوژیک خود را نیز اعمال می‌نمایند (۶۱). اثرات فارماکولوژیک و فیزیولوژیک این داروها از طریق رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی و مکانیسم‌های ژنومیک و غیرژنومیک اعمال می‌شود (۶-۷).

الف: اثرات فیزیولوژیک

کورتیکواستروئیدها به استروئیدهایی گفته می‌شوند که در بخش قشری غده فوق کلیوی ساخته می‌شوند. استروئیدها ترکیبات چربی با چهار حلقه کربنی هستند که به دو گروه عمده مینرالوکورتیکوئیدها مانند؛ آلدوسترون و گلوکوکورتیکوئیدها؛ مانند کورتیزول تقسیم‌بندی

^۱. ACTH

طولانی‌مدت بکار می‌رود مانند بیماران لوپوسی که التهاب سیستمیک آن‌ها کنترل شده است (۴، ۱۵).

ج: اثرات ضدالتهابی

مکانیسم اثر ضدالتهابی این داروها بسیار متفاوت و بعضاً ناشناخته است. گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است سبب افزایش رونویسی ژن کدکننده پروتئین‌های ضدالتهابی شامل؛ Lipocortin-1 و IL-10 و انتاگونیست رسپتور IL-1 و Neutral Endopeptidase شوند (۸). استروئیدها مراحل اولیه التهاب شامل؛ ادم، رسوب فیبرین، دیلاتاسیون مویرگ‌ها، مهاجرت لنفوسیت‌ها به داخل نواحی التهاب و فعالیت فاگوسیتی را مهار می‌کنند و علاوه بر آن تظاهرات دیررس شامل؛ پرولیفراسیون کاپیلری‌ها و فیروبلاست‌ها و رسوب کلاژن را هم مهار می‌کنند. بسیاری از این اثرات از طریق مهار کموکاین‌ها و سیتوکاین‌ها شامل آراشیدونیک اسید و متابولیت‌های آن، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی، TNF، IL1، Mitogen-activated protein kinase (MAPK)، فسفاتاز ۱ و NF- κ B است (۵، ۲۱).

دوز ضدالتهابی

دوز ۲-۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را دوز ضدالتهابی گویند که دوز ۰/۶-۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را دوز پائین، دوز ۱-۰/۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را دوز متوسط و دوز ۲-۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را دوز بالا گویند (۱۵).

اندیکاسیون تجویز استروئید با دوز ضدالتهابی

دوزهای ضدالتهابی استروئید در بسیاری از بیماری‌های رماتیسمی در فاز اول درمان کاربرد دارد و به‌عنوان Bridge Therapy تا زمان تأثیر داروهای ایمونومدلاتور که دارای عوارض کمتری هستند بکار می‌رود. پس از القاء درمان و کنترل نسبی التهاب و همچنین تأثیر مورد انتظار داروهای ایمونوساپرسیو و ایمونومدلاتور دوز

فیزیولوژیک التهاب به‌خوبی کنترل می‌شود. این میزان استروئید، اثر ضدالتهابی ندارد ولی با تنظیم محور نوروآندوکراین می‌تواند در کنترل التهاب نقش داشته باشد (۱۵-۱۴).

دوز مهارکننده محور نوروآندوکراین

بر مبنای استفاده از پردنیزولون دوزهای کمتر از ۵-۷/۵ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن (کمتر از ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را که بسیار به دوز فیزیولوژیک نزدیک است اثر تنظیم‌کنندگی محور نوروآندوکراین را دارد. حدس زده می‌شود به دلیل اختلال در محور نوروآندوکراین، تولید استروئید طبیعی مختل شده و یا در صورت تولید تأثیر لازم را ندارد و یا گیرنده‌های استروئیدی در سطوح ارکان‌های انتهایی مانند مفاصل دارای اختلال شده و پاسخ مناسب به استروئید ترشح‌شده را نمی‌دهند. در این حالت جایگزینی استروئید طبیعی با استروئید سنتتیک می‌تواند به کنترل التهاب کمک شایانی نماید. ضمن آنکه این دوز با عوارض بسیار کمتر نسبت به دوزهای دیگر همراه است (۲۰-۱۶). این دوز در کوتاه‌مدت اثر ضدالتهابی واضح ندارد و بیشتر تنظیم‌کننده محور نوروآندوکراین می‌باشد (۲۰).

اندیکاسیون تجویز جهت مهارکننده محور نوروآندوکراین

این دوز معمولاً در درمان بیماری‌های روماتولوژیک با سایر داروهای ضدالتهابی و ایمونومدلاتورها به‌عنوان درمان کمکی به کار می‌رود. این دوز نقش ضدالتهابی ندارد ولی تجویز آن باعث تأثیر بهتر و سریع‌تر سایر درمان‌ها شده و عدم تجویز آن باعث تأخیر در درمان و یا حتی شکست درمانی می‌شود. از دیگر موارد اندیکاسیون تجویز استروئید با این دوز، بیماران با التهاب شدید هستند که بیماری‌شان به Remission رفته و کنترل‌شده و به‌عنوان داروی کمکی در درمان با داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و یا ایمونوساپرسیو به‌صورت

این روش به دلیل اثرات ضدالتهابی شدید و فوری و کاهش توکسیسیتی مربوط به مصرف طولانی مدت دوزهای متوسط تا شدید گلوکوکورتیکواستروئید استفاده می‌شود. مکانیسم عمل این شیوه تجویز دارو با دوز بالا عبارت است از القا سنتز $IKBa^2$ که یک پروتئینی است که فاکتور هسته‌ای KB را به دام انداخته و غیرفعال می‌کند. این فاکتور فعال‌کننده ژن سیتوکاین‌ها بوده و ویک واسطه فعالیت فاکتور پره‌التهابی TNF^3 می‌باشد (۲۳-۲۲، ۲۶). تجویز پالس کورتون تولید سیتوکاین‌ها را مهار می‌کند. مکانیسم احتمالی دیگری شامل اثر مستقیم بر دیواره سلولی است. در دوزهای بسیار بالا گلوکوکورتیکوئیدها در دیواره سلول‌ها حل می‌شوند و بدین ترتیب سبب تغییر خواص فیزیکیوشیمیایی آن‌ها و فعال شدن پروتئین‌های دیواره سلولی می‌شوند و به این وسیله در درمان بیماری‌های با واسطه ایمنی مؤثر واقع می‌شوند (۲۳، ۱۹، ۴). در کودکان مبتلا به لوپوس دیده شده استفاده از پالس متیل پردنیزولون در مقایسه با کودکانی که گلوکوکورتیکوئید خوراکی دریافت می‌کردند تفاوت قابل توجهی در بیان ژن اینترفرون-آلفا مشاهده شده و این ممکن است مزیتی برای این روش درمانی باشد (۲۷).

پالس خوراکی نیز در بعضی مراجع گزارش شده (۲۹-۲۸) اما متیل پردنیزولون وریدی داروی انتخابی است که با دوز ۳۰-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا حداکثر ۱ گرم برای ۳-۵ روز یا به صورت روز در میان برای ۳ روز تجویز می‌شود (۴). راهنمای تزریق پالس استروئید که مورد اجماع افراد خبره در بخش‌های مختلف مرکز طبی کودکان (قطب علمی طب کودکان) ایران می‌باشد در الگوریتم شماره یک ارائه شده است. این روش سال‌ها در این مرکز مورد استفاده قرار گرفته است و تاکنون عارضه جدی نداشته است.

استروئید به تدریج کاهش یافته و به دوز پائین کاهش می‌یابد (۵-۴). طبیعی است این دوز از کورتیکواستروئیدها با عوارض بیشتر و سریع‌تری از جمله ایجاد سندرم کوشینگ، استئوپروزیس، اختلالات متابولیسم قند و چربی و همچنین ایجاد هیپرتانسیون همراه هستند (۲۱).

د: اثرات مهارکنندگی سیستم ایمنی

مکانیسم سرکوب سیستم ایمنی کورتیکواستروئیدها با مهار انتقال سیگنال‌های فعال‌سازی سلول‌های T، مهار ساخت سیتوکاین‌های دخیل در سیستم ایمنی مانند اینترلوکین ۲، ایجاد لنفوپنی با ایجاد کاهش ۷۰ درصدی در لنفوسیت‌های در گردش (که لنفوسیت‌های T بیش از لنفوسیت‌های B و سلول‌های T helper بیش از سلول‌های T suppressor تحت تأثیر قرار می‌گیرند)، کاهش پاسخ پرولیفراتیو سلول‌های T به آنتی‌ژن‌ها، میتوز‌ها و آنتی‌ژن سطح سلولی، کاهش کموناکسی‌نوتروفیل‌ها در محل التهاب، کاهش IgG در گردش، مهار ترشح C3 و فاکتور B و مهار عملکرد سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشد (۵، ۲۲).

دوز مهارکننده سیستم ایمنی

دوز بسیار بالای روزانه (بیش از ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و در حد یک گرم به ازای هر مربع سطح بدن دوز مهارکننده سیستم ایمنی می‌باشد که به صورت پالس تراپی طی ۵-۱ روز متوالی تجویز می‌شود. این روش در التهاب‌های شدید غیرقابل کنترل، بیماری‌های لنفوپرولیفراویو و یا بدخیمی‌ها استفاده می‌شود. این دوز را پالس تراپی استروئید می‌نامند و دوز مورد استفاده بدین منظور ۳۰-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حداکثر یک گرم روزانه) می‌باشد. پالس تراپی که به معنای استفاده از دوز بالای گلوکوکورتیکوئید داخل وریدی می‌باشد گاهی برای درمان بیماری‌های بافت همبند سیستمیک، شدید و حاد استفاده می‌گردد (۱۱، ۲۵-۲۳).

2. Nuclear factor of kappa Light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha

3. Tumor Necrosis Factor

اندیکاسیون تجویز دوز مهارکننده سیستم ایمنی

استفاده از پالس‌تراپی استروئید در درمان بیماری‌های روماتیسمی بسیار محدود ولی درعین‌حال بسیار کمک‌کننده و نجات‌بخش است. عموماً پالس‌تراپی با استروئید در درمان بیماری‌های روماتیسمی دو اندیکاسیون دارد.

- اول بیمار با عوارض تهدیدکننده حیات بیمار مانند درگیری قلبی و یا سندرم فعال شدن ماکروفاژها در بیماری آرتریت ایدیوپاتیک جوانان نوع سیستمیک (۳۰-۳۲) و یا مانند عوارض قلبی، مغزی و کلیوی بیماری لوپوس و یا واسکولیت‌های سیستمیک شدید. این درمان حتی در برخی اختلالات روماتولوژیک در دوره نوزادی نیز کاربرد دارد و تأمین‌کننده حیات بیمار است (۳۳).

- دومین اندیکاسیون آن در بیمارانی است که نیازمند درمان طولانی‌مدت با داروهای کورتیکواستروئیدی هستند و برای پیشگیری از تجویز دوز بالای دارو و به‌تبع آن پیشگیری از عوارض آن به‌صورت سریال ماهانه یا سه ماه یک‌بار (بسته به نوع بیماری) از پالس کورتون استفاده شده و در فواصل پالس‌تراپی پروتکل استفاده از دوز پائین استروئید و یا حتی عدم تجویز استروئید استفاده می‌شود (۴، ۲۴، ۳۴).

البته تجویز پالس کورتون ممکن است با عوارض جدی هم همراه باشد (۳۵-۳۶) لذا احتیاطات لازم طی انفوزیون وریدی و مانیتورینگ دقیق بیمار به ویژه مانیتورینگ قلبی-عروقی لازم است.

۵- اثرات مقابله با استرس

در فرد طبیعی در مواجهه با استرس‌های روزمره، سیستم اندوکرین با ترشح کورتیزول بدن را در مقابل استرس‌ها حمایت می‌نماید. در این‌گونه موارد میزان ترشح کورتیزول متناسب با شدت استرس متفاوت خواهد بود. استرس‌های کوچک مانند عفونت‌های رایج، جراحی‌های

کوچک و سرپائی و استرس‌های روحی و عاطفی روزمره بوده و استرس‌های متوسط و شدید شامل تروما، جراحی‌های تحت بیهوشی عمومی، عفونت‌های جدی و منتشر می‌باشد (۴، ۲۰).

دوز استرس و پیشگیری از نارسایی آدرنال

در مصرف طولانی‌مدت استروئید غدد آدرنال ساپرس شده و ترشح روزانه آن به‌ویژه در مواجهه با استرس با اختلال همراه می‌شود. سیستم آندوکرین این بیماران در مواجهه با استرس‌های شدید توان مقابله با استرس را نداشته و نیازمند حمایت با استفاده از استروئید سنتتیک برای مقابله با استرس‌ها می‌باشد. استفاده از دوزهای فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها حتی به مدت چند روز متوالی ممکن است منجر به مهار موقت تولید کورتیزول آندوژن شود و درمان طولانی‌مدت ممکن است منجر به مهار عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال شود که به آهستگی به موقعیت طبیعی بر می‌گردد (۴). این جدی‌ترین عارضه تهدیدکننده حیات در بیمارانی است که طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئید درمان می‌شوند که در صورت عدم تشخیص، مهار محور در شرایطی که نیاز به افزایش کورتیزول است می‌تواند فرد را در معرض خطر کلاپس عروقی و کریز آدرنال و مرگ ناگهانی قرار دهد. در شرایط استرس تمام بیمارانی که در خطر مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال قرار دارند لازم است که گلوکوکورتیکوئید اضافی دریافت کنند این موضوع که بعد از چه مدت درمان با استروئید و با چه دوز آن این اختلال بروز می‌نماید دقیقاً مشخص نیست ولی حدس زده می‌شود بیمارانی که بیش از دو تا سه هفته استروئید با دوز ضدالتهابی (حدود یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) استفاده می‌نمایند دچار این اختلال می‌شوند (۳۴، ۳۷).

دوزهای پائین‌تر و مدت مصرف آن که باعث این اختلال می‌شود نیز بر مبنای حدس و گمان است. حدس زده می‌شود در دوزهای بسیار پائین (در حد فیزیولوژیک)

با استرس می‌باشد. نحوه برخورد با این بیماران در جدول شماره یک نشان داده شده است. برای سهولت و فهم بهتر مطلب پروتکل‌های تغییر دارو برای بیماری که پس از مدتی مصرف کورتیکواستروئید، داروی استروئیدی وی قطع شده به‌عنوان پایه در نظر گرفته شده و بقیه موارد با آن مقایسه شده است. دوزها به ازای هر مترمربع سطح بدن ذکر شده است.

تقسیم‌بندی گلوکوکورتیکوئیدها براساس قدرت اثر

از لحاظ قدرت اثر، استروئیدها به سه دسته دارای اثر کوتاه، متوسط و بلند اثر تقسیم می‌شوند و براین اساس کاربرد درمانی متفاوتی دارند. همچنین با توجه به ساختمان مولکولی این داروها که شبیه کورتیزول می‌باشد علاوه بر خاصیت گلوکوکورتیکوئیدی دارای اثر مینرالوکورتیکوئیدی هستند که در تجویز این داروها به‌عنوان داروی ضدالتهابی این خاصیت به‌عنوان عارضه دارویی محسوب می‌شود. لذا ترجیح با تجویز داروهائی است که اثر مینرالوکورتیکوئیدی کمتر و گلوکوکورتیکوئیدی بیشتر داشته باشند. به‌طور قراردادی اثر کلیه داروهای استروئیدی از هر دو جنبه گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی با هیدروکورتیزون مقایسه می‌گردد. جدول شماره ۳ و ۲ مقایسه اثر گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی داروهای کورتیکواستروئیدی را با هیدروکورتیزون نشان می‌دهد (۴، ۲۲، ۴۴).

نکته دیگر در مورد استفاده از استروئیدها این است که خوشبختانه انواع مختلفی از استروئیدها در دسترس می‌باشد. داورهای موضعی به‌صورت کرم، پماد و داروهای تزریقی موضعی برای تجویز لوکال مانند تزریق در مفصل و یا پوست، داروهای خوراکی با قدرت متفاوت و همچنین داروهای تزریق وریدی و عضلانی با قدرت متفاوت و طول اثر متفاوت در دسترس می‌باشند. به‌عنوان یک اصل کلی تجویز داروهای موضعی با عوارض سیستمیک کمتری همراه هستند ولی این موضع

چندان بر مهار آدرنال تأثیر نداشته باشد مگر آنکه برای طولانی‌مدت ادامه یابد (۳۸). درعین‌حال حدس زده می‌شود بیماری که پالس‌تراپی می‌شوند کمتر دچار اختلال در ترشح کورتیزول می‌شوند. از ابهامات موجود دیگر باقی ماندن این اختلال به دنبال قطع استروئید سنتتیک می‌باشد. قطعاً هرچه مدت استفاده از استروئید طولانی‌تر و دوز مصرفی بالاتر باشد این اختلال پایدارتر است ولی حداقل زمان بازگشت عملکرد غدد آدرنال ۱۲-۶ ماه می‌باشد (۴۱-۳۹).

استرس دوز و مقادیر آن

مقدار آن بر اساس نیاز بدن در شرایط استرس است. در شرایط فیزیولوژیک هیدروکورتیزون مورد نیاز $mg/m^2/d$ ۱۰-۱۵ می‌باشد (۴۱-۴۰). در شرایط تب بالا یا بیماری شدید مقدار نیاز هیدروکورتیزون به $mg/m^2/d$ ۷۵-۵۰ افزایش می‌یابد. در موارد بیهوشی یا احیا دوز اولیه هیدروکورتیزون mg/m^2 ۱۰۰ تزریق داخل وریدی مورد نیاز است و سپس mg/m^2 ۲۵ داخل وریدی هر ۶ ساعت برای ۷۲-۴۸ ساعت بعد ادامه می‌یابد (۴۲). دقت شود چنانچه بیمار اخیراً پردنیزون یا پردنیزولون با دوزی معادل mg/m^2 ۱۰-۱۲۰ و یا معادل mg/m^2 ۵۰-۱۰۰ از هیدروکورتیزون یا بیشتر دریافت کرده است ممکن است این مقدار برای بیماری تب‌دار یا شدید کافی باشد اما وقتی در حال کاهش گلوکوکورتیکوئید در بیمار هستیم برای پیشگیری از کریز آدرنال باید گلوکوکورتیکوئید جایگزین شود. بنابراین برخورد با بیماری که دچار اختلال عملکرد آدرنال به دنبال مصرف طولانی‌مدت استروئید بوده بسته به نوع استرس و اینکه بیمار تحت درمان با استروئید است و یا داروی وی قطع شده متفاوت است. هر قدر فاصله زمانی ایجاد شده با استرس با قطع دارو نزدیک‌تر باشد نیازمند تجویز دوز بالاتر می‌باشد و هر قدر فاصله طولانی‌تر باشد احتمالاً آدرنال توانائی مقابله نسبی با استرس را دارا می‌باشد (۴، ۳۸، ۴۳). به‌هر حال در همه حالات مبنای عملکرد ما تجویز استروئید با دوزی بالاتر از دوز فیزیولوژیک و متناسب با استرس برای مقابله

نفی کننده اثر سیستمیک داروهای تروپیکال نیست. موارد متعددی از سرکوب غدد آدرنال و ایجاد کوشینگ به دنبال مصرف پمادهای استروئیدی گزارش شده است (۴۶،۴۵). همچنین هر قدر تجویز استروئید در دوزهای منقسم بیشتری باشد با تأثیر بهتری همراه است ولی در عین حال عوارض آن نیز بیشتر است و اگر به صورت دوز منفرد و یا دوز یک روز در میان استفاده شود با عوارض کمتری همراه است ولی به همان نسبت تأثیر آن نیز کاهش می‌یابد. توصیه می‌شود در فاز القاء درمان از دوزهای منقسم استفاده شود و دوزهای منفرد برای مواردی که بیماری تحت کنترل است و به Remission رفته است موکول شود (۴).

مکانیسم اثرات جانبی گلوکوکورتیکوئیدها

عوارض جانبی این داروها بیشتر در بیمارانی که دوزهای بالا یا طولانی مدت این داروها را دریافت می‌کنند دیده می‌شود یک دسته دیگر از عوارض جانبی نیز ناشی از محرومیت از این داروها می‌باشد. عوارض این داروها عمدتاً ناشی از مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و در نتیجه سندرم کوشینگ یا تروژنیک است. سایر عوارض شامل؛ مهار رشد، استئوپروز، نکروز آواسکولار استخوان، عفونت، کاتاراکت، گلوکوما، اختلالات عضلانی، قلبی، خونی، سیستم عصبی مرکزی و غیره می‌باشد که مختصراً به برخی از عوارض موسکولواسکلتال آن‌ها می‌پردازیم.

مهار رشد

یکی از نگران کننده ترین عوارض مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدهاست و در کودکانی که به مدت طولانی با دوز ۳ kg/mg پردنیزولون دریافت می‌کنند دیده می‌شود (۴) و با دوزهای بالاتر این خطر افزایش می‌یابد. مکانیسم مهار رشد این داروها مورد اختلاف نظر است به نظر می‌رسد رشد و تقسیم سلولی را با مهار تولید Insulin-Like growth factor 1 (سوماتومدین c) که منجر به کاهش پرولیفراسیون کندروسیت‌ها می‌شود مهار

می‌کنند. در اختلالات روماتولوژیک به ویژه بیماری‌های التهابی مزمن مفصل، مصرف استروئید طولانی مدت به عنوان متهم اصلی عامل این عارضه ذکر شده ولی برخی مطالعات نشان دهنده این است که اختلال رشد بیشتر ناشی از ماهیت بیماری مفصلی می‌باشد تا مصرف استروئید (۴۷). به‌رحال دیده شده که با تجویز دوزهای روز در میان گلوکوکورتیکوئیدها این عارضه کاهش می‌یابد. مطالعات اخیر نشان داده که مصرف هورمون رشد می‌تواند رشد کودکان تحت درمان با استروئید را بهبود بخشد (۵۰-۴۸).

استئوپروز و نکروز آواسکولار

گلوکوکورتیکوئیدها سبب کاهش تشکیل استخوان و افزایش جذب استخوان می‌شوند. کاهش تشکیل استخوان ناشی از اثر مهار مستقیم بر روی استئوبلاست‌ها و آپوپتوز آن‌ها است. گلوکوکورتیکوئید به‌طور مستقیم جذب کلسیم از دستگاه گوارش را کاهش داده، سبب افزایش دفع ادراری کلسیم شده و در نتیجه سبب ایجاد هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه و افزایش جذب استخوان می‌شوند (۴، ۸). همچنین با تأثیر بر تولید موضعی هورمون رشد، کاهش ماتریکس پروتئینی، افزایش تولید آنزیم‌هایی که باعث شکست ماتریکس استخوان می‌شوند، افزایش آپوپتوز استئوبلاست‌ها و افزایش استئوکلاستوژنریس ثانویه به کاهش تولید استئوپروتئین و افزایش تولید Rank Ligand در استئوپروز نقش دارند ضمن اینکه باید سایر فاکتورها مانند دریافت ناکافی کلسیم و ویتامین D، فعال بودن بیماری زمینه‌ای و کاهش فعالیت فیزیکی را نیز در نظر داشت. دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها با خطر نکروز آواسکولار استخوان همراه است مکانیسم احتمالی آن شامل القا آپوپتوز استئوسیت‌ها توسط گلوکوکورتیکوئیدها در غیاب کلیرانس استئوسیت‌های آپوپتوتیک شده، موجب کاهش جریان خون در استخوان و به دنبال آن ایسکمی و نکروز استخوان

نتیجه‌گیری

با توجه به عوارض بالای گلوکوکورتیکوئیدها، در هنگام استفاده از این داروها باید دقت فراوان کرد و فواید و مضرات آن‌ها را در نظر داشت. انتخاب دوز و نوع استروئید بسته به بیماری زمینه‌ای و مورد استفاده باید متفاوت باشد. از آنجاکه عوارض این داروها وابسته به دوز و مدت مصرف آن‌هاست هدف کلی استفاده از گلوکوکورتیکوئید حداقل دوز و دوره درمانی که حداکثر اثر درمانی را نیز داشته باشند برای به حداقل رساندن عوارض آن‌هاست. به‌هر حال بعد از قطع استروئید عوارض بعد از قطع باید تا مدت‌ها مدنظر پزشک باشد و جایگزین مناسب استروئید فیزیولوژیک در استرس‌ها، ضروری و گاهی تضمین‌کننده حیات بیمار خواهد بود.

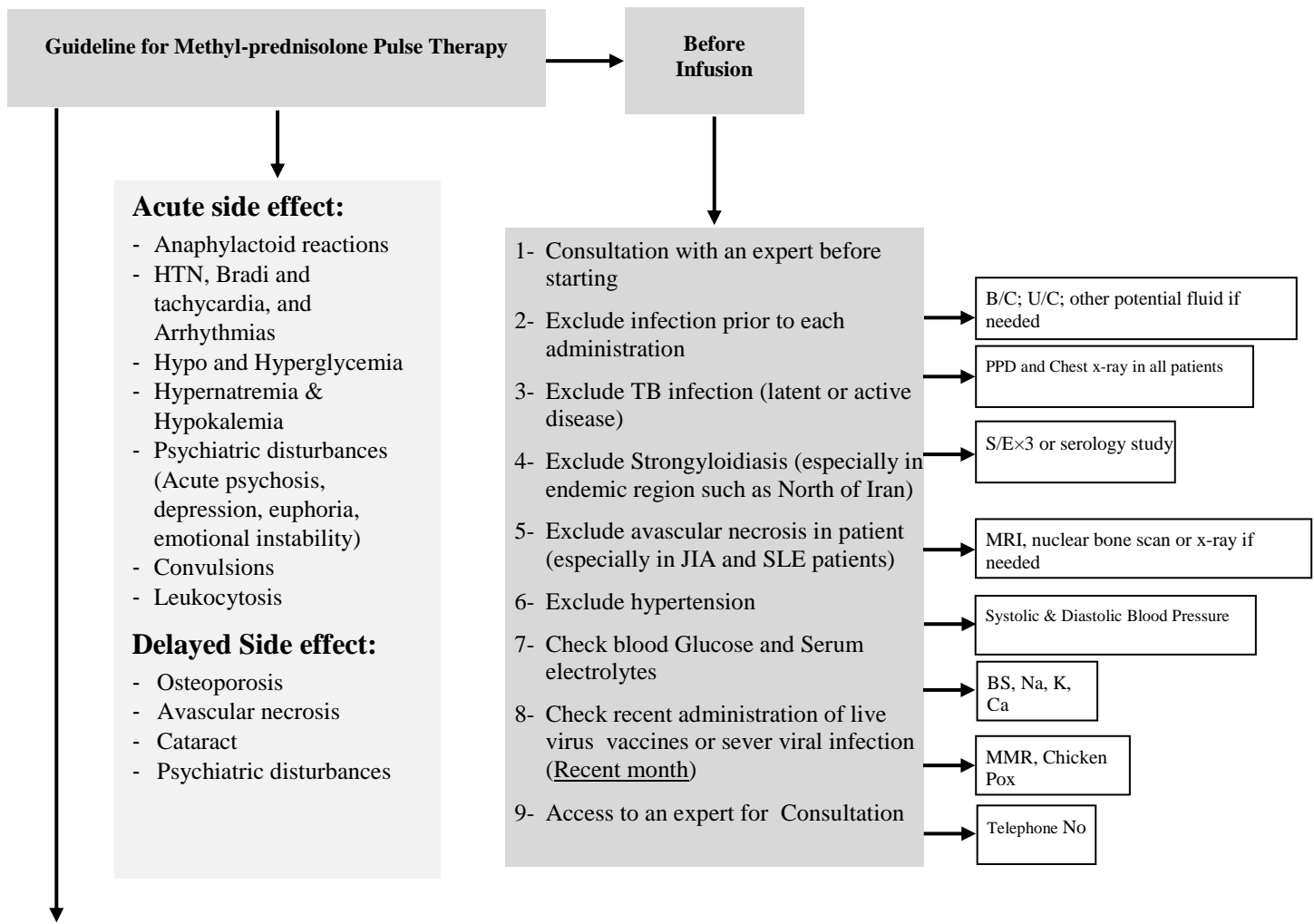
می‌شود. از طرف دیگر این داروها بیان اندوتلین-1 را افزایش می‌دهند که ممکن است منجر به کاهش جریان خون اینتر مدولاری شده و در بروز این عارضه نقش داشته باشند (۵۴-۵۱).

اختلالات عضلانی و میوپاتی وابسته به کورتون

آتروفی فیبرهای عضلانی تیپ IIB که با تجویز دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها رخ می‌دهد. معمولاً عضلات پروگزیمال بیشتر گرفتار می‌شوند و بندرت دردناک هستند. این بیماران معمولاً با سطوح طبیعی آنزیم‌های عضلانی همراه هستند و الکترومیوگرام مؤید میوپاتی است. هیپوکالمی وابسته به گلوکوکورتیکوئید نیز می‌تواند منجر به ضعف عضلانی و خستگی شود، بهبود میوپاتی استروئیدی بعد از کاهش دوز و قطع استروئید تدریجی و ممکن است حتی ناکامل باشد (۵۷-۵۵).

اثرات جانبی پالس استروئید

با توجه به اینکه در این روش کورتون با دوز بسیار بالا تجویز شده و انفوزیون داخل وریدی می‌شود می‌تواند با عوارض جدی همراه باشد. این اثرات جانبی را می‌توان به دو بخش تقسیم نمود. بخش اول ناشی از مصرف استروئید است که با هر دوزی امکان وقوع دارد که در بخش‌های قبل به آن اشاره شد. بخش دوم عوارض مربوط به دوز بالا و یک‌باره تجویز استروئید است. این عوارض شامل عوارض افزایش حساسیتی از یک فلاشینگ تا واکنش آنافیلاکتیک حاد، تغییرات الکترولیتی حاد، میوپاتی حاد، اختلالات قند خون، اختلالات روحی حاد، تغییرات خلقی و راش جلدی می‌باشد که برای پیشگیری از این عوارض لازم است در طی تجویز علائم حیاتی بیمار کنترل و مونیتورینگ شود (۸).



Dosage: 30 mg/kg Or 700mg/m² Max: 1000mg for 3 days

Preparation: MP is given in 200ml of Dextrose water during (at least) 2 hours

Infusion rate: - 0.1 mg/kg/min for the first 5 minutes ≈ 0.7 cc/kg/mg/min

- 0.2 mg/kg/min for the second 5 minutes ≈ 1.4 cc/kg/min

- 0.25- 0.3 mg/kg/min final dose ≈ 1.7-2 cc/kg/min

Monitoring During infusion: Monitor and chart vital signs (including BP, PR)

- Every 15 min during the first hour (Min 15, 30, 45, 60)
- Every 30 min after the first time (Min 90, 120, 150,) until 1 hour after stopping infusion

Caution: If a reaction occurs reduce infusion until elimination of reaction, if not after 5 min stop infusion and treat HTN with Adalat (sublingual) 1 drop/5kg. Infusion can be continued again after elimination of reaction.

After Infusion: Patient should be under observed for 24 hours

Guideline 1 (Steroid Pulse Therapy; Last revision: Dec 2018
© Copyright, Children's Medical Center, Pediatric Center of Excellence, Tehran, Iran

جدول شماره ۱: نحوه برخورد با تجویز استروئید در استرس‌ها در بیمارانی که دچار سرکوب غدد آدرنال ناشی از استروئید سنتتیک			
وضعیت بیمار		نوع استرس	
قطع دارو استروئید	پروتکل یک: تجویز ۶-۱۲ میلی‌گرم پردنیزولون یا ۲۵-۵۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون	عفونت	
		استرس‌های دیگر*	
تحت درمان با استروئید	دوزه‌های ضدالتهابی (0.3mg/kg<)	کاهش دوز به دوز ذکرشده در استرس عفونت با قطع درمان (پروتکل یک)	
		ادامه درمان با دوز قبلی بدون تغییر در دوز استروئید	
تحت درمان با استروئید	دوزه‌های ضدالتهابی (0.3mg/kg>)	برخورد مشابه بیمار دچار استرس عفونت که قطع داروی استروئید داشته (پروتکل یک)	
		افزایش دوز استروئید (مانند پروتکل دو)	

جدول شماره ۲: مقایسه اثر داروهای کورتیکواستروئیدی مختلف با هیدروکورتیزون (کورتیزون) (۰.۴، ۰.۲، ۰.۱)				
قدرت اثر	نام دارو	دوز برابر (mg)	تخمین قدرت دارو	
			اثرات ضدالتهابی	اثرات احتباس سدیم
کوتاه اثر	Hydrocortison	۲۰	۱	۱
	Deflazacort	۶	۴	۱
متوسط اثر	Prednisone	۵	۴	۰/۲۵
	Prednisolone	۵	۴	۰/۲۵
طولانی اثر	Methylprednisolone	۴	۵	۰/۴
	Dexamethasone	۰/۷۵	۳۰	۰

جدول شماره ۳: مقادیر معادل کورتیکواستروئیدها		
مقدار معادل	استروئید	مدت اثر
1.2 mg	Betamethasone	کوتاه اثر
1.5 mg	Dexamethasone	
8 mg	Methylprednisolone	متوسط اثر
8 mg	Triamcinolone	
10 mg	Prednisone	
10 mg	Prednisolone	طولانی اثر
40 mg	Hydrocortisone	
50 mg	Cortisone	

References

- Iyalomhe G, Iyalomhe SI. Current use of corticosteroids in rheumatology. *Int Res J Pharm Pharmacol*. 2013; 3(6):85-90.
- Bergmann KC, Ring J (eds): *History of Allergy*. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2014;100:311-316.
- Hench PS. The potential reversibility of rheumatoid arthritis, *Mayo Clin. Proc*. 1949;24:167.
- Becker ML, Lovel D, Leader SJ. Pharmacology and drug therapy non-biologic therapies. In: Petty Re, Laxer RM, Lindsley C, Wedderburn L (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th Ed. Saunders, Philadelphia. 2016:151-155
- Agnes E. Coutinho, Karen E. Chapman. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2-13.
- Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(10):525-533.
- Song I, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;246:142-146.
- Chrousos GP. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: Katzung BG, Basic & Clinical Pharmacology, 14 edition. New York: McGraw-Hill. 2018:703-719.
- The Adrenal Medulla & Adrenal Cortex. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H (eds). *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25 edition. New York: McGraw-Hill. 2016;351-373.
- Miller S, Whalen K. Adrenal Hormones. In: Whalen K, Field C, Radhakrishnan R (eds): *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7th edition. Wolters Kluwer: Philadelphia. 2019; 965-984.
- Kimura E, Fieldston B, Devries-Vandervlugt, et al., High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(8):2018-2024.
- Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10): 1742-1751.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):285-293.
- Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*. 2001 Jun;169(3):429-435.
- Ferrara G, Petrillo MG, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T, Simonini G, Cimaz R. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci*. 2019;21;20(2) : E444.
- Everdingen AA van, Jacobs JWG, Siewertsz van, Reesema DR, Bijlsma JWJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease modifying properties and side effects. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2001;136:1-12.
- Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*. 2002;67:529-534.
- Da Silva JAP, Bijlsma JWJ. Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2000;26:859-880.
- Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318:65-70.
- Buttgerit F, Silva J, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718-722.
- Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of

- Glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60(1):25-32.
22. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1998;94(6):557-572.
 23. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr.* 2008 Oct;75(10):1057-1066.
 24. Aghighi Y, Attarod L, Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(11):1371-1375.
 25. Malek A, Raeskarami SR, Ziaee V, Aghighi Y, Moradinejad MH. Clinical course and outcomes of Iranian children with juvenile dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1113-1118.
 26. Auphan N1, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* 1995;270(5234):286-290.
 27. Gilbert M, Punaro M. Blood gene expression profiling in pediatric systemic lupus erythematosus and systemic juvenile idiopathic arthritis: from bench to bedside. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:16.
 28. Vañó-Galván S, Hermosa-Gelbard A, Sánchez-Neila N, Miguel-Gómez L, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Pulse corticosteroid therapy with oral dexamethasone for the treatment of adult alopecia totalis and universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):1005-1007.
 29. Lee J, Chu H, Lee H, Kim DS, Oh SH. A Retrospective Study of Methylprednisolone Mini-Pulse Therapy Combined with Narrow-Band UVB in Non-Segmental Vitiligo. *Dermatology* 2016;232:224-229.
 30. Assari R, Ziaee V, Mirmohammadsadeghi A, Moradinejad MH. Dynamic Changes, Cut-Off Points, Sensitivity, and Specificity of Laboratory Data to Differentiate Macrophage Activation Syndrome from Active Disease. *Dis Markers.* 2015; 424381.
 31. Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, N Wulfraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:55.
 32. Lin CI, Yu HH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1223-1230.
 33. Kadivar M, Sangsari R, Shahbaznejad L, Ziaee V. Methylprednisolone Pulse Therapy Can Be Life-Saving in Neonatal Lupus Erythematosus: A case report. *Iran J Pediatr.* 2017;27(3): e9004
 34. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):112-118.
 35. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* 2002;96:23-43.
 36. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacother.* 1992;26(3):316-320.
 37. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 491-551.
 38. Sadeghi P, Aghighi Y, Ziaee V, Moayeri H. Adrenal Insufficiency in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Treated with Prednisolone. *J Compr Ped. Online ahead of Print ;* 10(2):e64681.
 39. Paul E, Marik PE, Varon J. Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids. A Systematic Review of the Literature. *Arch surg.* 2008;143(12):1222-1226.
 40. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in

- the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr*. 2003;143(3):402-405.
41. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Lawson Wilkins drug and therapeutics committee, Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(2):e484-e494.
 42. Kelly KN, Domajnko B. Perioperative Stress-Dose Steroids. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(3):163-167.
 43. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust*. 2008; 188(7):409-413.
 44. Jack J, Young SB. *Endocrinology*. In: Hughes HK, Kahl LK (eds). *A Manual for Pediatric House Officers, The Harriet Lane Handbook*. 21 edition. Elsevier: Philadelphia. 2018; Pp: 251-289.
 45. Guven A, Gulumser O, Ozgen T. Cushing's Syndrome and Adrenocortical Insufficiency Caused by Topical Steroids: Misuse or Abuse? *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2011;20(11):1173-1182.
 46. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
 47. Aghamahdi F, Setoodeh A, Ziaee V, Rabbani A. Growth Failure in a Series of Iranian Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Iran J Pediatr*. 2018, 28 (3); e11156.
 48. Simon D, Prieur AM, Quartier P, et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: A 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2567-2573.
 49. Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, et al. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr*. 2003;143 (4):512-519.
 50. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3013-3018.
 51. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:73-81.
 52. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, et al. Dynamics of body composition and bone in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):178-185.
 53. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4:268-275.
 54. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490-495.
 55. Schakman O, H Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008; 197:1-10.
 56. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med*. 1976;61(4): 485-492.
 57. Pereira RMR, Carvalho JF de. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):41-44.