



Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Adrenal Yetersizlik

Dr.R.Selvinaz Erol
S.B./ŐiŐli Hamidiye Etfal E.A.H
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Glukokortikoid (GK) Kullanımına Bağlı Adrenal Yetersizlik-Giriş

- Glukokortikoidler (GK), yerine koyma tedavisi dışında, anti-inflamatuvar ve immunsupresif etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır.
- GK'lerin klinik kullanımı % 0.5-3
- Potansiyel olarak hayati tehlikesi olan adrenal krize yol açabileceği için ADRENAL YETERSİZLİK GK kullanımına bağlı gelişen en tehlikeli yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır.
- GK kullanan hastaların ~%50'sinde adrenal yetersizlik görüldüğü ancak \leq %1'inde adrenal yetersizlik açısından tetkik edildiği gösterilmiş.
- Vakaların ~%70'inin akut olarak hastaneye başvuru sırasında tanı aldığı tespit edilmiş.

GK'lerin Terapötik Kullanım Alanları

Endokrin: Replasman tedavisi (Addison Hastalığı, hipofizer hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi), Graves orbitopatisi

Deri: Dermatit, pemfigus

Hematoloji: Lösemi, lenfoma, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura

Gastrointestinal: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı)

Karaciğer: Kronik aktif hepatit, transplantasyon

Renal: Nefrotik sendrom, vaskülit, transplantasyon,

Santral sinir sistemi: İntrakranyal ödem, artmış kafa içi basıncı

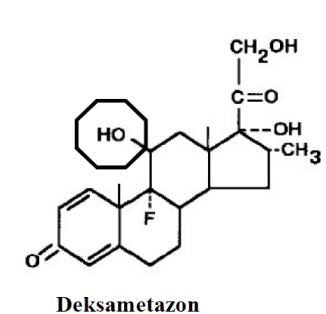
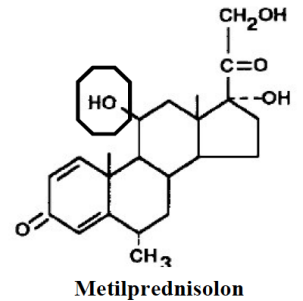
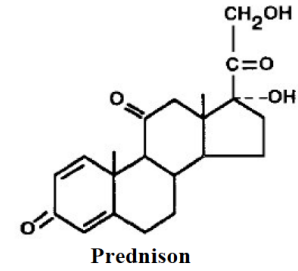
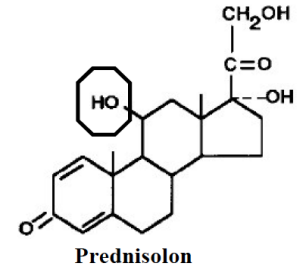
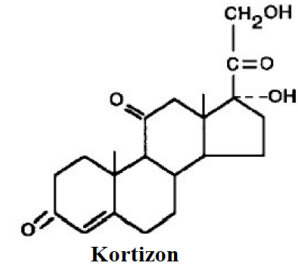
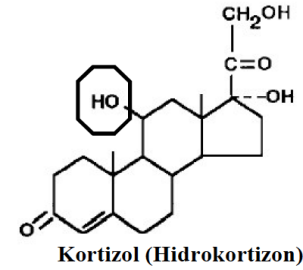
Solunum sistemi: Anjioödem, anafilaksi, astma, sarkoidoz, tüberküloz, obstruktif akciğer hastalıkları

Romatoloji: Sistemik lupus eritematosus, temporal arterit, romatoid artrit

Kas Hastalıkları: Polimiyalji romatika, myastenia graves

GK'lerin Yapısı

- Kortizol (Hidrokokortizon) dolaşımda bulunan temel glukokortikoidtir.
- Bir GK'nin etkinliğini göstermesi için ana steroid halkasının 11. karbonunda hidroksil (OH) gurubu bulundurması gerekmektedir.
- Kortizon ve prednizon 11-keto bileşiklerdir ve aktifleşmeleri için karaciğerde 11-hidroksil formları olan kortizol ve prednizolona dönüşmeleri gerekmektedir.

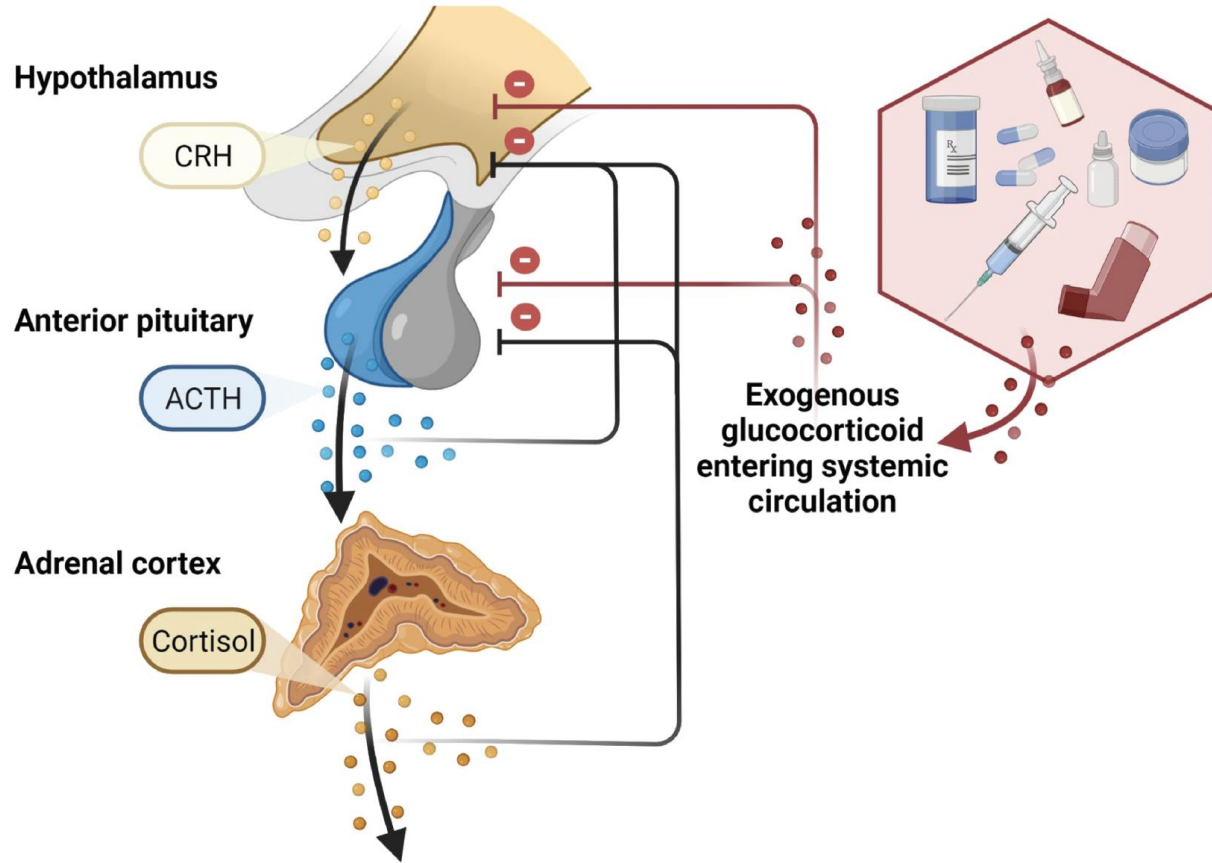


Glukokortikoidlerin etki gücü ve etki süresine göre sınıflandırılması ve eş değer dozları

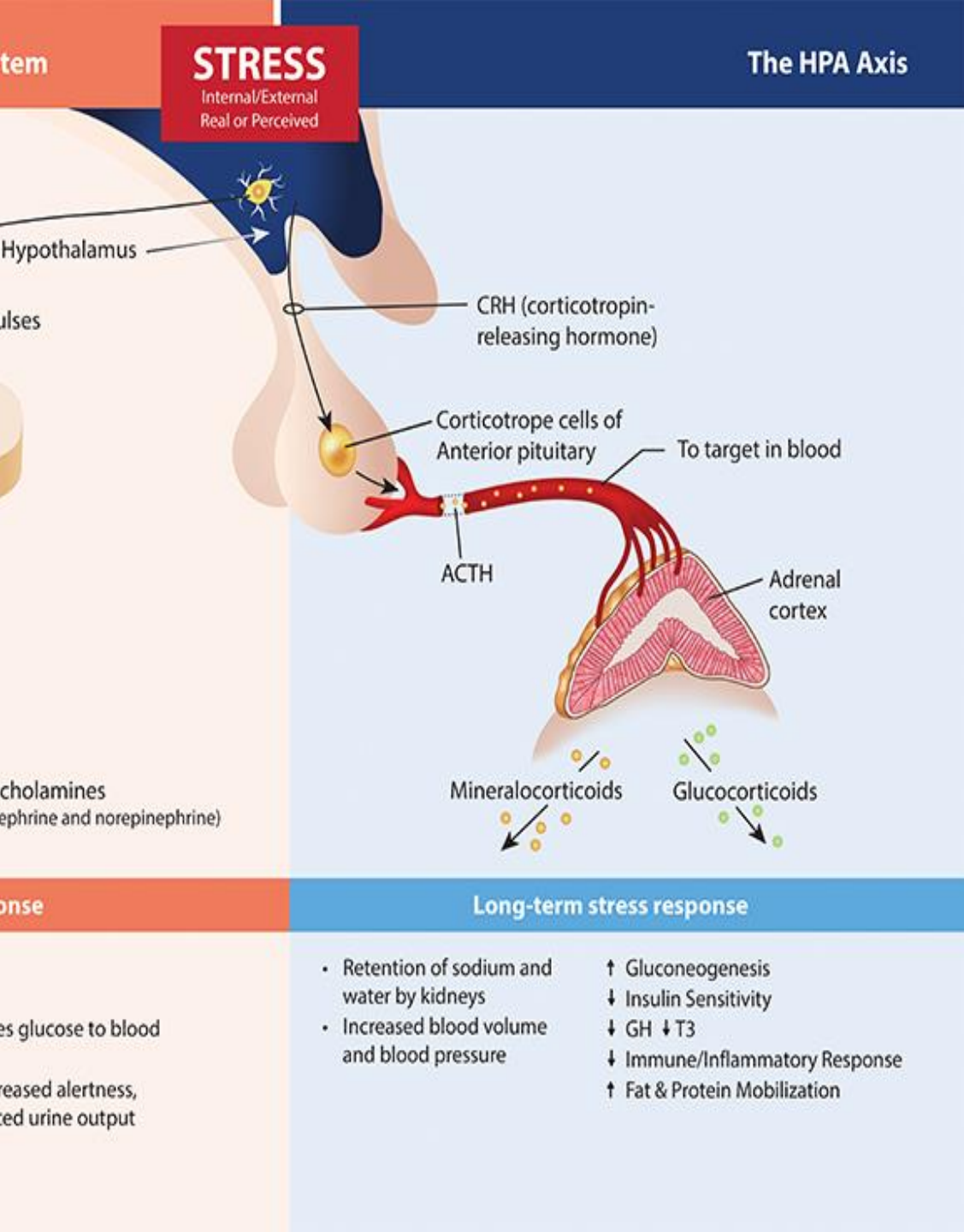
| Glukortikoidler | Denk gelen fizyolojik dozları (mg/day) | Etki süresi (saat) | Antiinflamatuvar Aktivite (Hidrokortizona eş değer) |
|--------------------------|--|--------------------|---|
| Kısa etkili | | | |
| Hidrokortizon (kortizol) | 20 | 8-12 | 1 |
| Orta Etkili | | | |
| Prednison/Prednisolon | 5 | 12-36 | 4 |
| Metilprednizolon | 4 | 12-36 | 5 |
| Triamsinolone | 4 | 12-36 | 5 |
| Uzun etkili | | | |
| Dexametazon | 0.75 | 36-72 | 30 |
| Betametazon | 0.6 | 36-72 | 30 |

Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HHA) Aks

HHA Aks



- Önce stres faktörlerine adrenal cevap azalır buna bazal kortizol seviyesinde azalma ya eşlik eder ya da sonradan oluşur.
- Yetersiz ACTH salgılanması (4-6 hafta süre ile) adrenal kortekste (zona fassikülata ve retikularisde) atrofi ve kortizol sekresyonunda azalmaya
- Sonuç olarak da minerolokortikoid fonksiyonunun korunduğu santral adrenal yetersizlik meydana gelir.



Normal koşullar altında endojen kortizol üretim hızı yaklaşık olarak 10 mg/gün

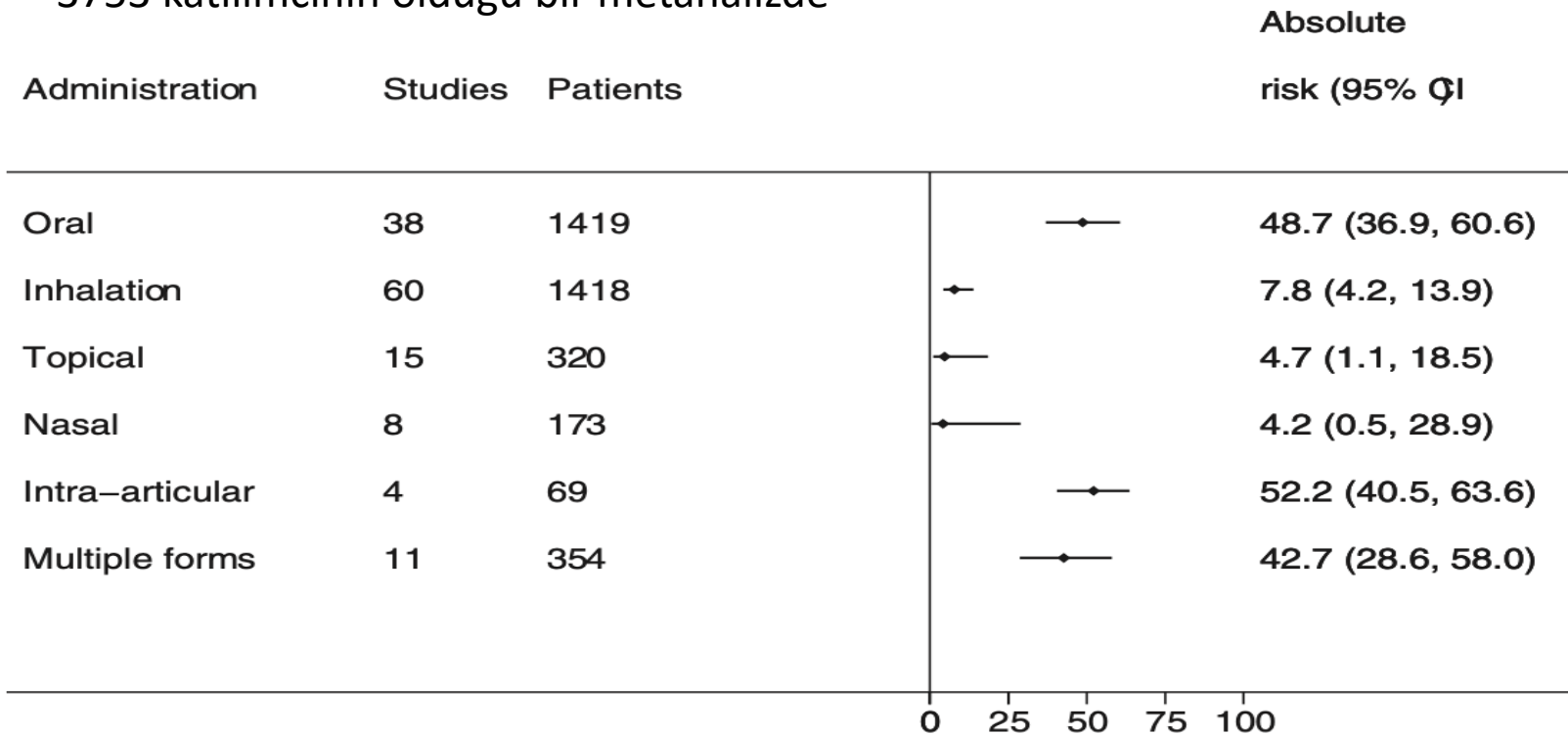
- Ani fizyolojik ve mental stres (travma, yanık, majör cerrahi, hipoglisemi, yüksek ateş, düşük KB, aşırı egzersiz veya soğuk maruziyeti) HHA aksını aktive eder; ACTH ve kortizol düzeyleri arttırır
- Strese normal bir yanıtta kortizol 18-20 μg /dl'ye;
- Orta düzey stres ile 30-45 μg /dl
- Ciddi stres ile 260 μg /dl ye kadar artabilir.
- Stres ortadan kalktıktan yaklaşık 24-48 saat sonra kortizol düzeyleri normale döner

Tedavi olarak ≥ 5 mg prednisolon ve eş değeri alan hastalar, adrenal bezlerin sentezlendiği günlük kortizol düzeyini karşılamakla birlikte, stres durumlarında artmış kortizol ihtiyacını karşılamayabilir.

Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis

Leonie H A Broersen ¹, Alberto M Pereira ¹, Jens Otto L Jørgensen ¹, Olaf M Dekkers ¹

36 klinik, 38 gözemsal çalışmanın dahil edildiği ve 3753 katılımcının olduğu bir metanalizde



Risk Faktörleri

Glukokortikoidlerin,

- Kullanım süresi
- Kullanım Dozu
- Kullanım zamanı
- Beraber kullanılan ilaçlar (Amiodaron, siklosporin, verapamil, itrakanazol, antiviral ilaçlar ve üzüm suyu gibi eliminasyonunu azaltan ve opioid gibi HHA aks inh)
- Bireysel duyarlılık

Bireysel Glukokortikoid Duyarlılığı;

-Glukokortikoid dozu ile klinik yanıt ve HHA aks baskılanması da dahil yan etkiler arasında doza bağımlı bir ilişki olmaması durumu.

Bireysel Glukokortikoid Duyarlılığını Etkileyen

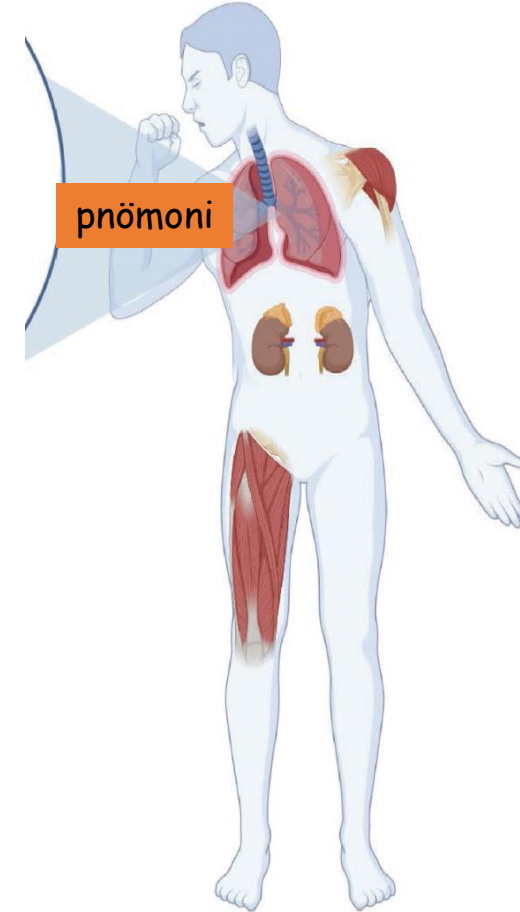
Faktörler;

- Tiroid ve Büyüme Hormonu
- Kortizol bağlayıcı globulin (CBG), glukokortikoid preresseptör ve hepatik metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve durumlar,
- Glukokortikoid reseptörlerinin isotipleri, sayısı ve etkinliği
- Çevresel faktörler ve genetik faktörler

Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Adrenal Yetersizlik- Klinik Bulguları



Altta yatan hastalık



Stressor bir faktör

Tanısal Yaklaşım

- Glukokortikoid kullanan hastalarda adrenal yetersizlik olabileceğinin farkındalığının olması gerekiyor.
- Bazal kortizol ölçümü (sabah 08:00-09:00 arasında)
- Bazal kortizol seviyesi 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ nin altında ise adrenal yetersizlik tanısı kesindir.
- Bazal kortizol seviyesi 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ nin üzerinde ise kural olarak adrenal yetersizlik yoktur.
- Hem sağlam HHA aksına hem de bozulmuş HHA aksına sahip hastaların bazal kortizol değerleri 3-18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ arasında olabilmektedir.
- Adrenal yetersizlik tanısını koymak için dinamik testler yapılması önerilmektedir (Endocrine society kortizol değeri 3-15 arasında olan hastalar için yapılmasını önermekte)
- Ayrıca bazal kortizol değerinin 12.68 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin (350 üzeri nmol/L) üzerinde olması ACTH testine normal peak kortizol cevabını güvenli bir şekilde gösterdiği yapılan çalışmalarda saptanmıştır.

Katarzyna P.et al.Diagnosics.2021;11;728

Bornstein SR.et al.J Clin Endocrinol Metab 2016;101;364-89

TEMĐ. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu.2022.

Borresan et al.JCEM2022.107;2065-2076

Dinamik Testler

Kısa ACTH uyarı testleri:

- Basit ve güvenilir.
- Zaman kısıtlaması olmamakla birlikte sabah ve aç olarak yapılması tercih edilmektedir.
- 250 mcg (standart doz) veya 1 mcg (düşük doz) ACTH İV olarak verilmektedir.
- Bazal ve ACTH verildikten sonraki 30 ve 60. dak kortizol değerleri değerlendirilmektedir.
- Peak kortizol değerlerinin 18-20 ug/dl üzerinde olması adrenal yetersizlik tanısını dışlamaktadır.
- 1 mcg synacten testi ile ilgili iki ana problem söz konusu.
- 1 µg preparat ticari olarak mevcut değildir, bu nedenle 1 µg ACTH dozunun hazırlanması, 250 µg'lık bir flakonun uygun şekilde seyreltilmesini gerektirmektedir..
- Standartlaştırılmış bir seyreltme protokolünün eksikliği, değişken dozlarda ACTH uygulanmasına yol açabilmektedir.
- Diğer bir endişe de, ACTH'nin saklandığı plastic torbaya yapışması nedeniyle yanlış test sonuçlarına yol açabilmesidir.

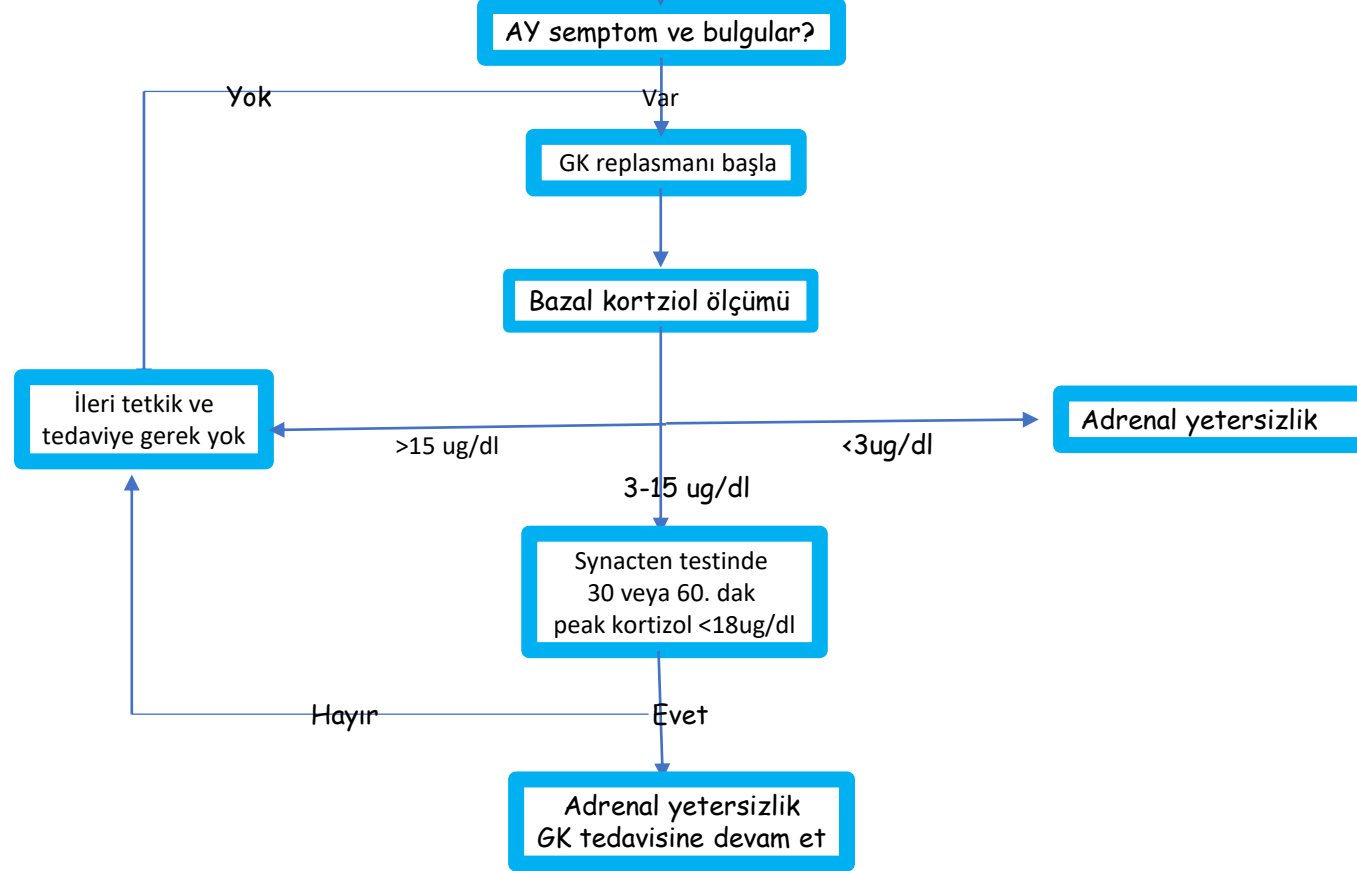
Glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal yetersizlik tanı algoritması

GK tedavisi > 3 hafta veya
cushingoid görünüm

GK dozunun azaltılarak
kesilmesi

GK tedavisi < 3 hafta veya
< 10 mg/gün
alternatif gün tedavisi

GK dozunun azaltılmadan
kesilir



Glukokortikoid Tedavisi Sonlandırma Endikasyonları

- Maximum terapötik fayda sağlandığında
- Yeterli terapötik fayda elde edilemediği durumlarda
- Yan etkilerin kontrolsüz hale gelmesi durumunda.

Hızlı kesilmelerini gerektiren iki durum

- Antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen psikoz durumu
- Korneanın hızlı perforasyonu ve olası kalıcı körlüğe yol açabilecek herpes virus kaynaklı korneal ülserasyon
- Hızlı kesilmesinin mümkün olmadığı durumlarda gerekli en düşük dozun kullanılması sonra da en kısa sürede kesilmesi önerilmektedir.

Glukokortikoid tedavisi altında HHA aks baskılanma riskinin değerlendirilmesi

| | Olası | Belirsiz | Olası olmayan |
|------------------------------------|---|---|---|
| Prednizon tedavisi (veya eşdeğeri) | <ul style="list-style-type: none">➤ ≥ 20 mg/gün > 3 haftadan uzun süre veya➤ Birkaç haftadan daha fazla süre akşam saatlerinde ≥ 5 mg/gün veya➤ Cushingoid görünüm | <ul style="list-style-type: none">➤ >3 hafta 10–20 mg/gün veya➤ <10 mg/gün birkaç haftadan fazla | <ul style="list-style-type: none">➤ < 3 hafta veya➤ Alternatif gün rejimi ile < 10 mg alınması |
| Önerilen Yaklaşım | | | |
| | Doz azaltılarak kesilmesi | Doz azaltılarak kesilmesi | Dozun azaltılmadan kesilmesi |

Glukokortikoid Kesme Protokolü

- Uzun süreli glukokortikoid kullananlarda , kesme protokolü genellikle yaş, eşlik eden hastalıklar, hastalığın şiddetlenme olasılığı gibi faktörler dikkate alınarak belirlenir.
- Azaltma hedefi hem altta yatan hastalığın aktivitesini önlemek hem de kalıcı HHA aks supresyonundan kaynaklanan adrenal yetersizliği belirtilerini engellemek için uygun bir hızda yapılmalıdır.
- Kesme protokolü, hastanın başlangıç dozuna bağlı olarak 5-10 mg/gün arasında başlar ve doz giderek azaltılır.

Glukokortikoid Kesme Protokolü

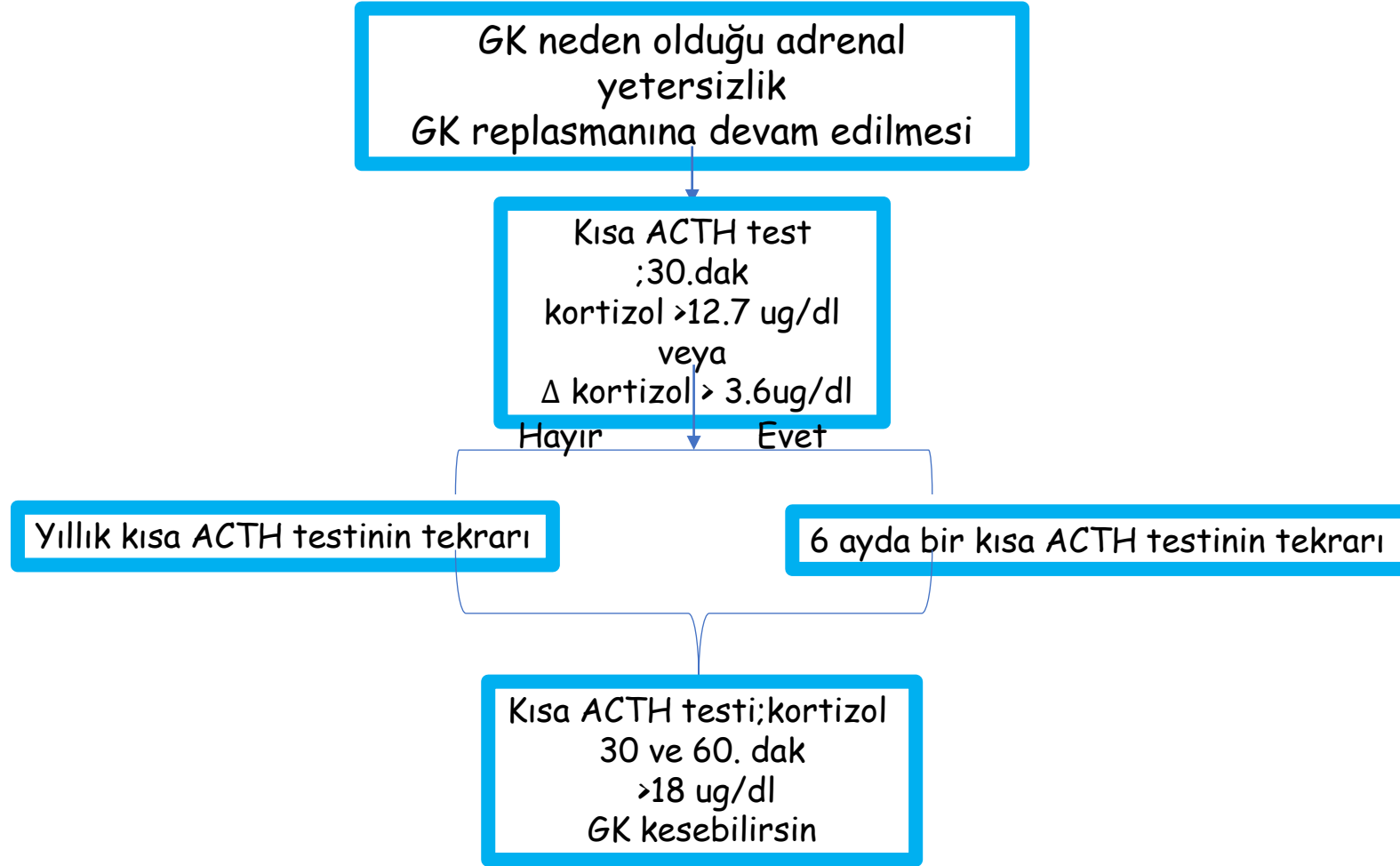
- 40 mg/gün ve üzerinde prednison ve eş değeri kullanan hastalarda 1-2 haftada bir 5-10 mg/gün,
- 40-20 mg arasında prednison ve eşdeğeri kullananlarda 1-2 haftada bir 5mg/gün,
- 20-10 mg/gün prednison ve eşdeğeri kullananlarda 2-3 haftada bir 2.5mg/gün,
- 5-10 mg/gün prednison ve eş değeri kullananlarda 2-4 haftada bir 1mg/gün ve
- 5mg/gün ve altında kullananlarda dozun 2-4 haftada bir 0.5 mg/gün olarak azaltılması önerilmektedir.

Glukokortikoid tedavinin süresi

| Prednisolon (mg/gün) | ≤3 hafta | >3 hafta | |
|----------------------|-------------|--|---|
| ≥7.5 | kesilebilir | Prednisolonun fizyolojik 7.5mg doza inilmesi (örn. 3-4 günde bir 2.5 mg azaltılabilir) | |
| | | daha sonra | |
| 5-7.5 | kesilebilir | 2-4 haftada bir 1mg/gün azaltılabilir veya 5mg prednisolon, 20mg Hidrokortizon geçilebilir, daha sonra Hidrokortizon 10mg/gün'e kadar hafta bir 2.5mg/gün inilebilir | |
| | | daha sonra | |
| <5 | kesilebilir | 2-4 hafta bir 1mg/gün azaltılabilir | 10 mg/gün Hidrokortizon 2-3 ay devam edilmesi Kısa ACTH test / İnsülin tolerans test yeterli cevap >>GK tedavi kesilebilir yetersiz cevap >>GK tedavi devamı |

HHA Aksının Düzelməsi

- HHA aksının ne zaman iyileşme gösterebileceği öngörülemiyor.
- GK kesildikten 2-4 yıl sonra bile adrenal yetersizlik görülebilmektedir.
- GK'lerin neden olduğu adrenal yetersizlik, 4 yıl sürüyor ise bir daha geri dönüşü olmamaktadır.
- HHA aksının fonksiyonunun değerlendirilmesi için ACTH stimülasyon testi yapılması önerilmektedir.
- ACTH stimülasyon testinde bazal ve 30. dak kortizol arasındaki fark $<3.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ veya 30. dak kortizol seviyesi $<12.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ ise yıllık değerlendirme,
- ACTH stimülasyon testinde bazal ve 30. dak kortizol arasındaki fark $>3.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ veya 30. dak kortizol seviyesi $>12.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ ise 6 aylık değerlendirme yapılması önerilmektedir.



GK Kullanımına Bağlı Adrenal Yetersizliğinin Tedavisi

- Tedavi edilmesi, adrenal kiriz riskini önlemesi nedeniyle hayati önem taşımaktadır.
- Santral adrenal yetmezlik gibi tedavi edilmektedir.
- Hastalar, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik, kolye veya künye taşımalarıdır.
- Stres durumlarında glukokortikoid replasman dozunun arttırılması gerektiği hastaya söylenmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir.
- Mineralokortikoid replasmanına gerek yoktur.
- Önerilen replasman dozu 15-20 mg hidrokortizondur.
- Hidrokortizon dozu genellikle sabah daha yüksek doz, diğer doz da öğleden sonra olmak üzere 2 doz halinde başlanır.
- Gerekli olduğunda sabah 10 mg, öğle 5 mg ve akşam üstü 5 mg olmak üzere 3 doz halinde de verilebilir.
- Daha uzun etkili glukokortikoidler (prednisolon, metilprednisolon v.s.) seçilmiş vakalarda (hidrokortizon bulunamıyorsa, hasta kompiyansı düşükse) hidrokortizona eşdeğer dozlarda sabahları tek doz olarak veya gerekirse 2 doz olarak verilebilir.

| Stres | Hidrokortizon stres dozu nerileri |
|--|--|
| <u>Hafif stres</u> | |
| Diği korkusu,iř görüşmesi veya regular egzersiz | Genellikle stres dozu verilmesine gerek yok Olaydan önce 5-10 mg hidrokortizon eklenebilir |
| <u>Hafif hastalık</u> | |
| Soğuk algınlığı gibi hafif semptomları olan hastalıklar ve ateş <38°C | Genellikle stres dozu verilmesine gerek yok Kısa süreliğine günde 5 ila 10 mg hidrokortizon verilebilir |
| <u>Orta derecede stres</u> | |
| Yoğun egzersiz(>2saatten daha uzun süre, yüzme, koşma, bisiklet sürme) | Egzersizden 1 saat önce 5 ila 10 mg ve öğleden sonra veya ertesi sabah 10 mg (hangisi önce gelirse) |
| Diğ işlemleri (temizleme hariç) | İşlemden önce 5 ila 10 mg hidrokortizon, diğ hekimi korkusu olanlarda 2 gün iki kez 10 mg gerekebilir. |
| Trafik kazası veya diğer yaralanmalar | Hastalara genellikle hemen 20 mg hidrokortizon almaları ve daha fazla rehberlik/tedavi için tıbbi yardım almaları önerilebilir. |
| Ayakta ve lokal anestezi altında gerçekleştirilen planlı küçük cerrahi veya diğ tedavisi | 2 gün boyunca normal replasman dozunun iki katına çıkarılması |
| <u>Orta derecede hastalık</u> | |
| Hastalık semptomları(ksrk ve boğaz ağrısı gibi) Ateş 38 °C-39 °C | Normal replasman dozu iki katına çıkarılması |
| Kısa süreli kusma-diyare | Normal replasman dozu iki katına çıkarılması |
| Ateş > 39 °C | Normal replasman dozu üç katına çıkarılması Genellikle tedavi gerektiren yüksek ateşin nedeninin tıbbi değerlendirmeye alınması önerilebilir. |

GK kullanımına bağlı adrenal yetmezliği olan hastalarda spesifik durumlarda stres dozunda hidrokortizon uygulamalarının yönetimi-2

| Stres | Hidrokortizon stres dozu önerileri |
|--|--|
| <u>Ciddi stres</u> | |
| Ailede yaşanan bir ölüm ya da travmatik bir olay yaşanması durumunda | Başlangıç günlerinde normal replasman dozu iki katına çıkarılır (daha uzun bir süre bu dozda devam edilebilir) |
| <u>Ciddi hastalık</u> | |
| Kusma ve diyarenin persiste olması durumunda | Hasta hastaneye yatırılmalı ve adrenal kriz önerilerine göre derhal parenteral hidrokortizon ve sıvı ile tedavi edilmelidir. |
| Bulantı ve kusma, iştah kaybı, baş dönmesi, belirgin yorgunluk, dehidrasyon semptomlarının persiste olduğu akut adrenal kriz | Hidrokortizon, 100 mg/iv enjeksiyon ve ardından 200 mg hidrokortizonun 24 saat sürekli iv infüzyonu Alternatif olarak Her 6 saatte bir İV veya İM 50 mg hidrokortizon Ertesi gün hidrokortizon 100 mg/gün'e düşürülür. Oral hidrokortizona geçiş genellikle 1 ila 3 gün sonra veya hastada gastrointestinal semptomlar ortadan kalktığında mümkündür. Doz daha sonra klinik duruma bağlı olarak normal replasman dozuna azaltılır. |
| Genel anestezi altında planlanmış orta veya ciddi cerrahi veya sonrasında hospitalizasyon gerektiren cerrahi | Anestezi indüksiyonunda 25-100 mg parenteral hidrokortizon enjeksiyonu ve ardından 24 saatte 75-200 mg hidrokortizonun sürekli IV infüzyonu ile tedavi. Klinik duruma bağlı olarak, 2-3. günlerde çift replasman dozuyla oral hidrokortizona geçin; ertesi gün normal replasman dozuna azaltılır. Alternatif olarak ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı önlemek için deksametazon 6-8 mg 24 saat yeterli olacaktır. |

Özet

- GK kullanımında temel hedef;aktif hastalığın kontrolunu sağlayacak en etkin ancak hastayı en az yan etkiye maruz bırakacak tedavi dozu ve süresini belirlemek olmalıdır.
- GK tedavisi alırken, glukokortikoid tedavisi kesilmesi sırasında ya da glukokortikoid tedavisi kesildikten sonra adrenal yetersizlik gelişebileceğinin farkında olmak
- GK tedavisinin kesilmesi kararı verildiğinde , hem altta yatan hastalığın alevlenmemesi hem de adrenal yetersizliğin gelişmemesi için GK dozlarının yavaş yavaş ve hastanın kliniği ve HHA aks cevabı kontrol edilerek kesilmelidir.
- Glukokortikoid kesilmesi sırasında adrenal yetersizlik kliniği gösteren hastalarda ya da glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal yetersizlik tanısı koyulan hastalarda, HHA aksın değerlendirilmesi için en uygun ve güvenilir test kısa ACTH testidir.
- Glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal yetersizlik geri dönüşümlü olabileceği için takiplerinde mutlaka HHA fonksiyonu değerlendirilmelidir.

“Ey kahraman Türk kadını,
sen yerde sürünmeye değil,
omuzlar üzerinde göklere yükselmeye layıksın.”

H. Atatürk



TEŞEKKÜRLER...