

XIV. İSTANBUL
DAHİLİYE KLİNİKLERİ
BULUŞMASI



İstanbul Marriott Hotel Asia

31 Ekim - 2 Kasım 2024

www.idk2024.org

Kortikosteroid kullanımının yan etki yönetimi

H. Esra Ataoğlu

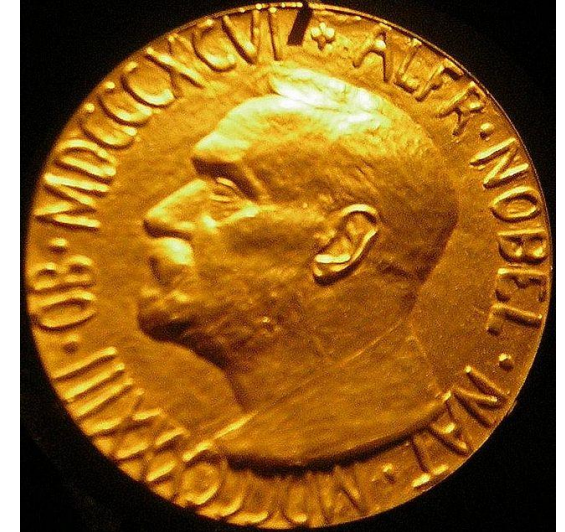
- 1929 yılında Mayo Klinik'ten Romatolog Dr. Philip Hench'in sarılık geçiren romatoid artrit (RA) hastasında remisyonu gözlemlemesiyle başlamıştı. Sonraki 10 yılda postoperatif dönemde, hamilelik ve enfeksiyon tablolarındaki 33 olguda da benzer klinik iyileşmeyi kaydetti.

1930'lar: Keşif ve Erken Çalışmalar

- 1930'larda adrenal korteksin fizyolojisi ve hormon üretimi üzerine yapılan çalışmalar hızlandı.
- 1936 yılında **Edward Kendall** ve **Tadeus Reichstein**, adrenal korteksin farklı hormonlarını izole etmeyi başardılar. Bu hormonların içinde kortizon ve diğer kortikosteroidler de bulunuyordu.
- Aynı dönemde, **Philip Hench**, kortikosteroidlerin anti-enflamatuar özelliklerini araştırmaya başladı. Hench, özellikle romatoid artritli hastalarda adrenal korteks hormonlarının etkilerini keşfetti.

1948: Kortizonun Klinik Kullanıma Girişİ

- Bu çalışmalar sayesinde Hench, Kendall ve Reichstein, 1950 yılında **Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü**'ne layık görüldü.

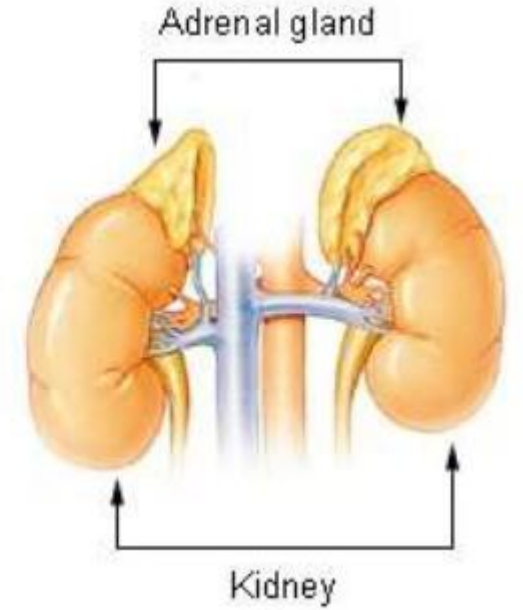


Kortikosteroidlerin ilk kullanımları

- Cortisone 1948
- Hydrocortisone 1950
- Prednisone 1954
- Prednisolone 1954
- Fluorocortisone 1954
- Triamcinolone 1956
- Methyl – prednisolone 1957
- Dexamethasone 1958

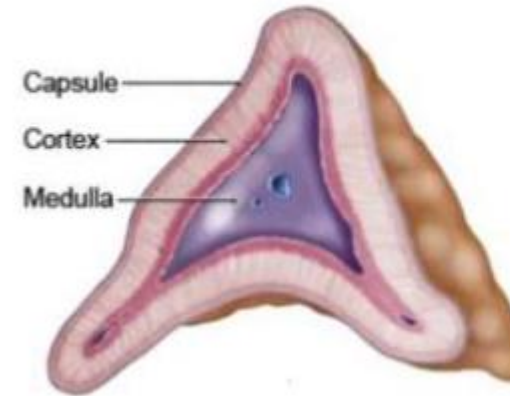
Adrenokortikoid = Kortikosteroid

- **Kortikosteroid** ifadesi glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin her ikisini birden yansıtır.
- Doğal olarak sentezlenen glukokortikoidlerin az da olsa mineralokortikoid etkinliği mevcuttur.

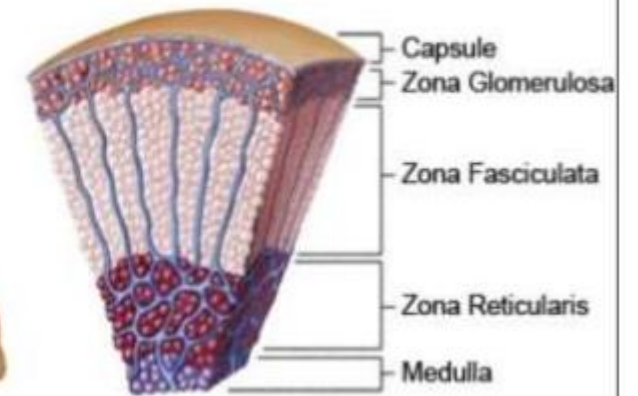


➤ **Adrenal kortekste zona fasikulata'da kolesterolden sentezlenir.**

Transverse Section

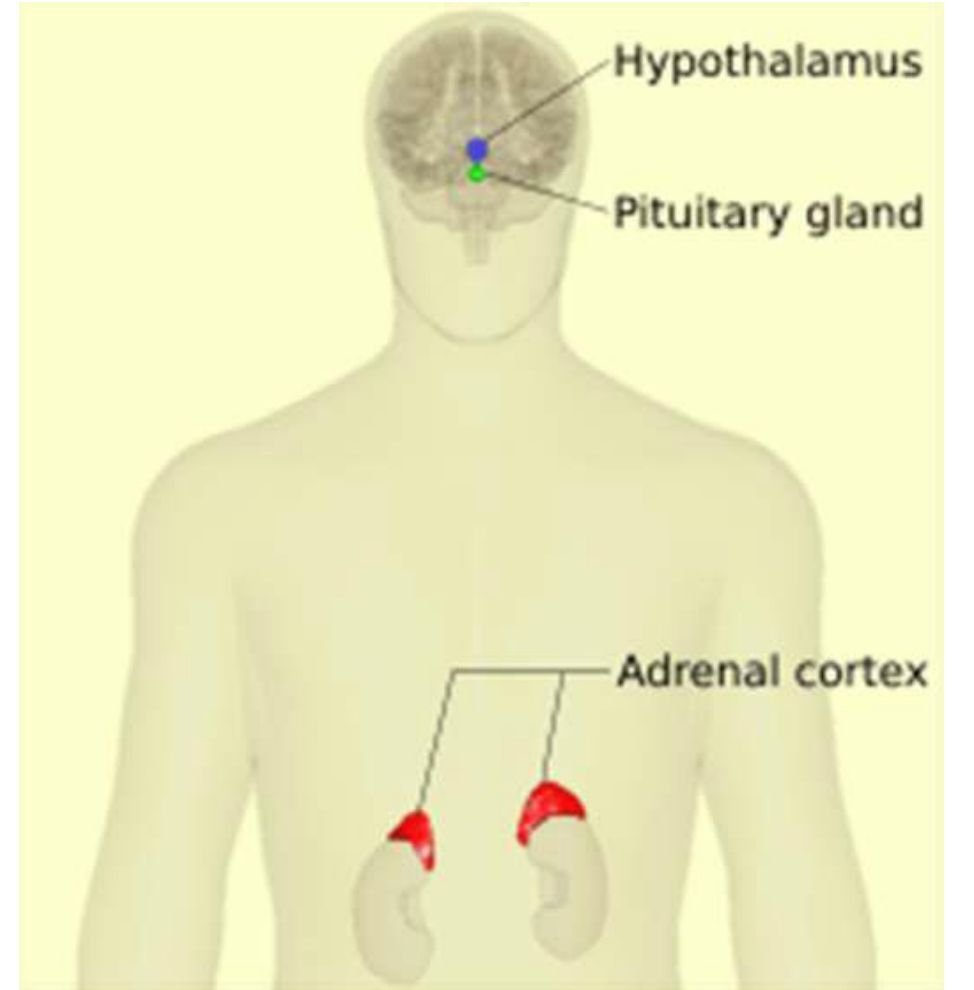


Microscopic Section



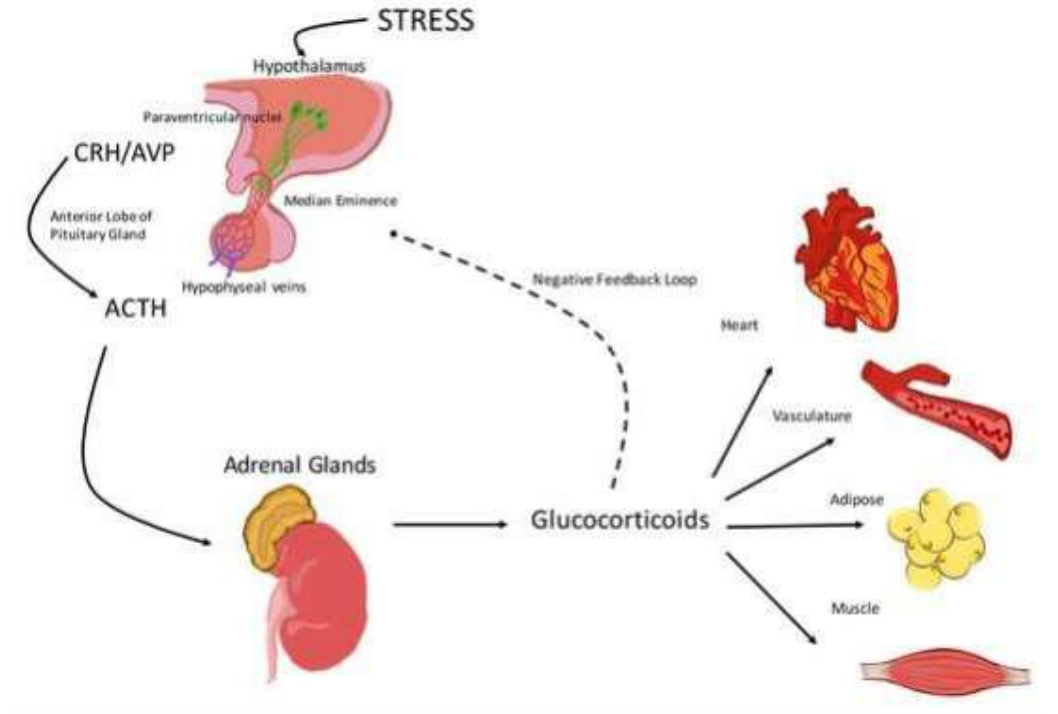
Glukokortikoidler

- Fizyolojik olarak günde 10-20 mg kortizol sekrete edilir;
- %10'u dolaşımda serbest halde
- Geri kalanı **transkortine** ve daha az oranda da **albüminebağlı** taşınmaktadır.
- Sentez ve salgılanmaları **hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının** birlikte çalışması ve **negatif feedback** mekanizması ile düzenlenir.



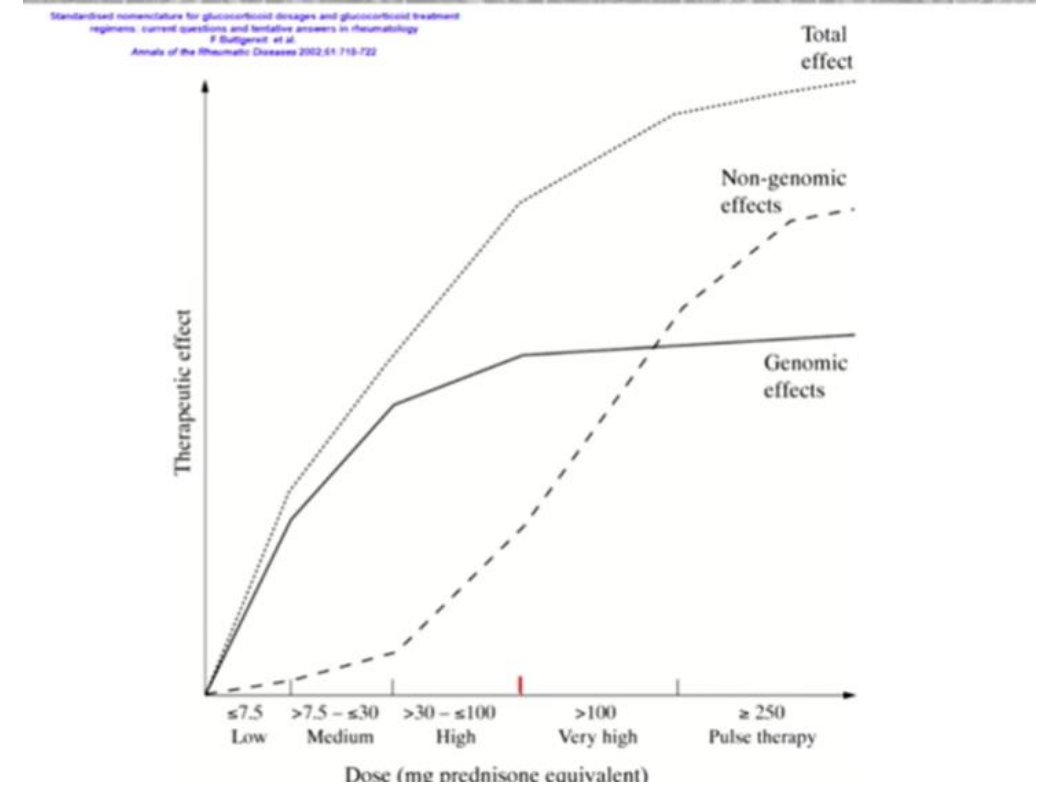
Glukokortikoidler

- Enfeksiyon, travma yada operasyon gibi bir strese bağlı oluşan **inflamatuvar yanıt durumunda** ortamda **IL-1, IL-6 ve interferon gibi sitokinler** üretilip sistemik dolaşıma geçer, **HPA aksı uyarır ve endojen glukokortikoid üretimi artar.**



GK Etki mekanizmaları

- Genomik etki (<100 mg/gün Prednizolon)
 - Spesifik genlerin induksiyonu veya inhibisyonu
 - Saatler içinde
- Non – genomik etki (>100 mg/gün Prednizolon)
 - Spesifik : GK ler hücre mebranındaki steroid reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyalizasyonla etki gösterir. Dakikalar içinde
 - Non – spesifik : Hücre mebranının fizikoşimik özelliklerini değiştirir. Saniyeler içinde



- Günümüzde birçok hastalıkta önemli bir seçenek olup genel popülasyondaki kullanım oranı yaklaşık %1'dir
- Sistemik glukokortikoid kullanımının **prevalansı %0.5 ila %17** arasında değişmektedir;
 - Çalışmaya ve popülasyona bağlı
 - Yaşlılar arasında en yüksek

Glukokortikoidlerin klinik kullanım alanları

- Glukokortikoidler (GK'ler), yapısal ve farmakolojik olarak endojen hormon kortizole benzeyen, anti-enflamatuvar, immünosupresif, anti-proliferatif ve vazokonstriktif etkileri gibi çeşitli işlevlere sahip bir ilaç grubudur.

Polimiyaljiya romatika	İnterstisyel akciğer hastalığı	Akut işitme kaybı/Bell paralizi
Romatoid artrit	Radyasyona bağlı akciğer hasarı	Lupus nefriti
Bağ dokusu hastalıkları	Transplantasyonda immünosüpresif	Minimal lezyon hastalığı
Vaskülitler	Onkolojide kemoterapotik	Membranöz nefropati
Enflamatuvar artrit	Lenfoma/Multipl miyelom	Fokal segmental glomerüloskleroz
Still hastalığı	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	Ig A nefropatisi
Tenosinovit	Hipofizer/Adrenal yetmezlik	İmmün trombositopenik purpura
Sarkoidoz	Tiroid fırtınası, De Quervian tiroiditi	Otoimmün hemolitik anemi
Amiloidoz	Graves oftalmopati	Hipereozinofili
Alerjik rinit	Vitamin D intoksikasyonu	Eozinofilik gastrit
Astım/KOAH	Beyin ödemi/Omurilik hasarı	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Hipersensivite pnömonisi	Menenjit/Beyin apsisi	Otoimmün/Alkolik hepatit
Viral krup	Multipl skleroz	Bulantı/Kusma
P. jiroveci pnömonisi	Myastenia Gravis	Ürtiker/Dermatit/Pemfigus/Anaflaksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, P. jiroveci: Pneumocystis jiroveci

Glukokortikoid seçiminde:

- Biyolojik yarılanma süresi
- Mineralokortikoid etkisi
- Biyolojik olarak aktif olmak için değişime ihtiyaç var mı?
- Plasentayı geçiyor mu?

Glukokortikoidler

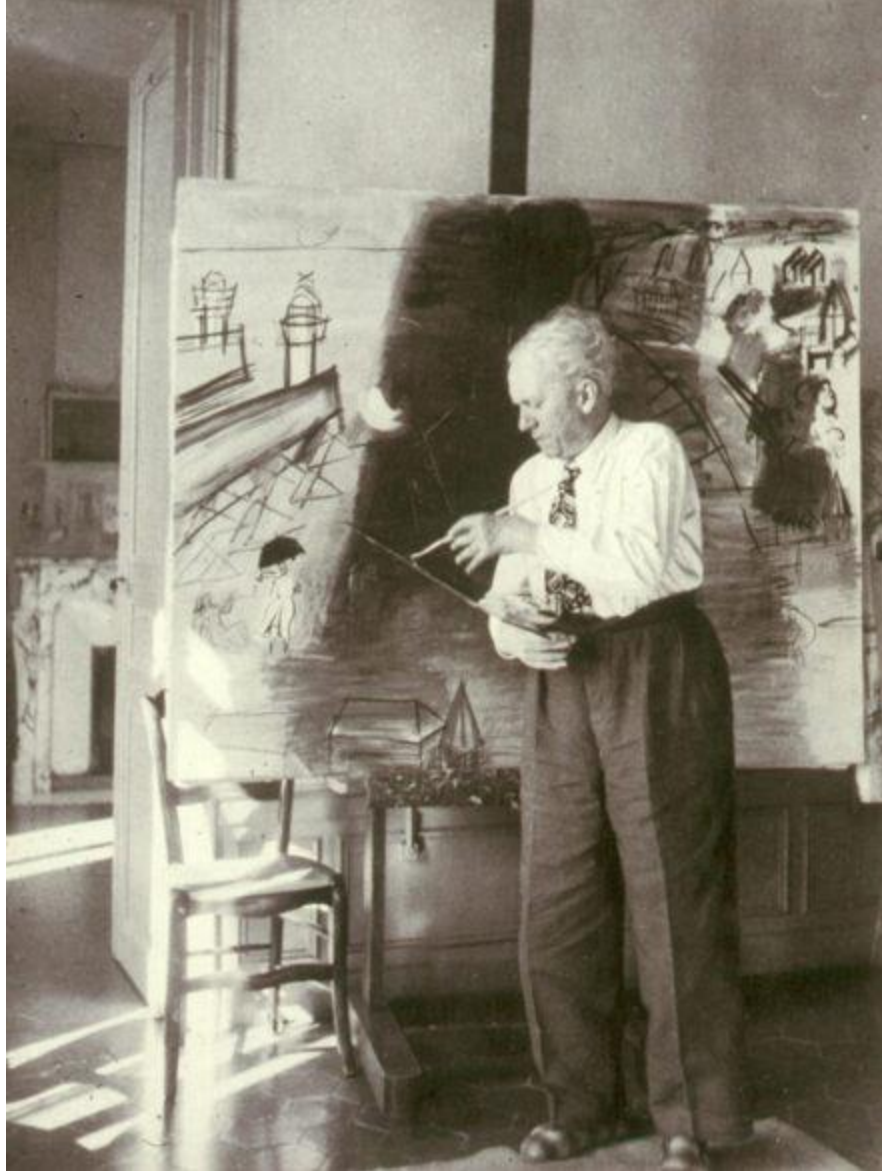
- Günlük hidrokortizon miktarı 8 – 20 mg (Ort. 10 mg)
- Anti – inflamatuvar etkilerinin süresi biyolojik yarılanma ömürleri yani aks süpreyonu süresi kadardır
- Bu süreye göre
 - Kısa
 - Orta
 - Uzun

Glukokortikoid preperatların karşılaştırılması.

	Eşdeğer doz (mg)	Görece Antiinflamatuvar aktivite	Görece Mineralokortikoid aktivite	Etki süresi (saat)
Glukokortikoidler				
Kısa etkili				
Hidrokortizon/Kortizol	20	1	1	8-12
Kortizon asetat	25	0.8	0.8	8-12
Orta etkili				
Prednizon	5	4	0.8	12-36
Prednizolon	5	4	0.8	12-36
Metilprednizolon	4	5	0.5	12-36
Triamsinolon	4	5	0	12-36
Uzun Etkili				
Deksametazon	0.75	30	0	36-72
Betametazon	0.6	30	0	36-72
Mineralokortikoidler				
Fludrokortizon	0	10	125	12-36

Tedavinin dozu ve süresi

- **10 günden az kullanımı “kısa” süreli kullanım**
- **Bir aydan daha fazla kullanımı ise “uzun” süreli kullanım**
- Prednizolonun <0.25 mg/kg/gün dozlarda antienflamatuvar etki,
- >0.5 mg/kg/gün dozlarda ise immunosupresif etkisi artar.
- **Pulse tedavi** 250 mg/gün metilprednizolon ve üstündeki dozun 1-3 gün süreyle



- *Dr. Freddy Homburger, sabah dergileri karıştırırken ressam Raoul Dufy'nin resmini gördü. Popüler bir ressam olan Duffy'nin elleri deforme olmuştu. "Romatoid artrit" olmalı diye düşündü ve ona arkadaşlarının Mayo klinikte yeni başladıkları "kortizon" ile ilgili çalışmaya dahil olabileceğini ve arzu ederse bunu ayarlayabileceğini anlattığı bir mektup yazdı.*



1950



- *Tedavi altında 200 civarında eser bırakıyor*
- *La Cortisone*
- *1953' te barsak kanamasından ölüyor.*

Duffy yeteneğini kullanmasını ve ölene kadar resim yapmasını sağlayan nobel ödüllü Dr.Hench'e ve Mayo kliniğe "La Cortisone" adını verdiği bir seri resim yaptı ve hediye etti. (Resimler hâlâ Mayo Klinik'teki romatoloji bölümü hasta bekleme salonunda duvarları süslüyorlar.)

Temalar ve Mesaj

- Film, tıbbi ilerlemelerin hem olumlu hem de olumsuz yönlerini araştırırken, kortikosteroidlerin potansiyel tehlikelerini de vurgular.
- Filmin temel mesajı, tıbbi tedavilerde ihtiyat ve denge ilkesinin önemidir; özellikle güçlü ilaçlar kullanılırken risklerin göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkat çeker.
- "Bigger Than Life", hem bir uyarı niteliğinde hem de kortikosteroidlerin tıbbi ve toplumsal etkilerini dramatik bir şekilde yansıtan bir başyapıttır.



Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri

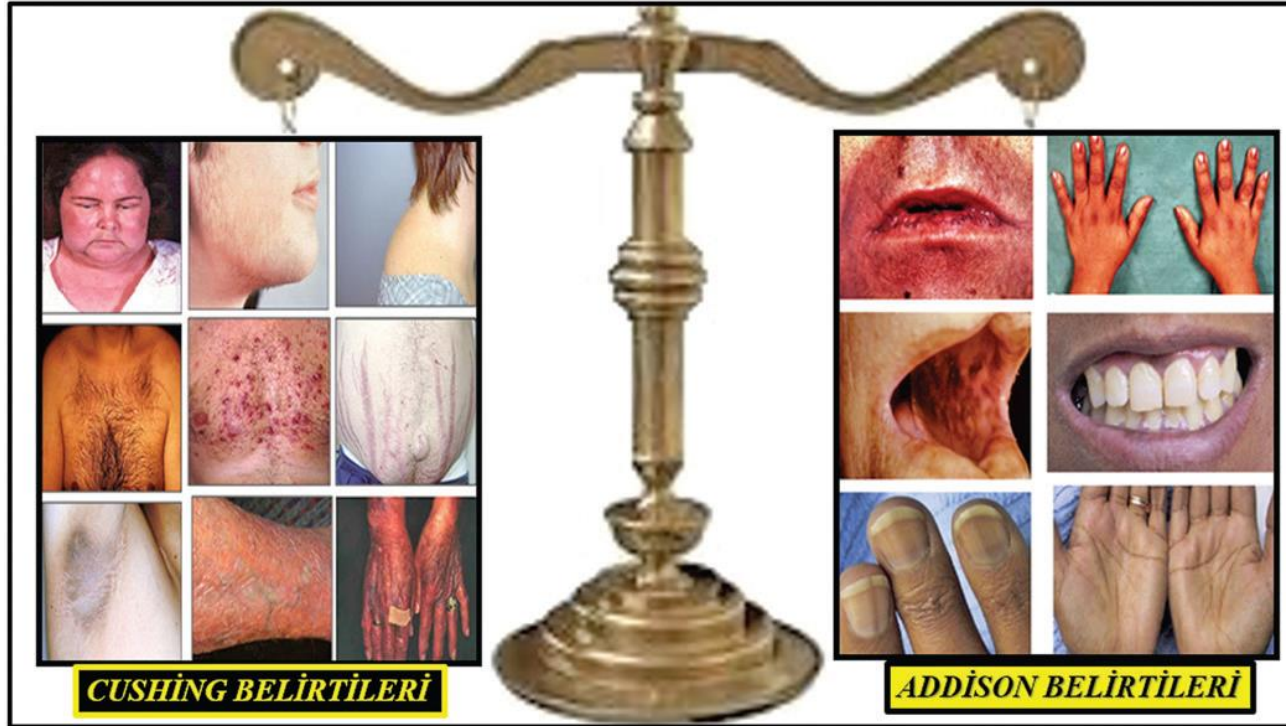
Glukoz metabolizması	İnsüline zıt etki oluşturur. Transaminazları indükler, protein sentezini engeller ve proteolizi artırarak glikoneojenezi artırır. Adipositlere glikoz girişini azaltır. Glikojen sentetazı uyararak karaciğerde glikojen üretimi ve depolanmasını artırır.
Protein metabolizması	Karaciğer dışı dokularda protein sentezini engeller. Çizgili kas ve bağ dokusunda protein yıkımını artırır. Karaciğer dışı ve çizgili kas dokusunda aminoasit girişini engeller. Üre ve amonyak oluşumunu artırır. İdrarla azot kaybını artırır.
Lipid metabolizması	Lipolizi artırır. Yüksek dozlarda iştahı ve insülin düzeyini artırarak lipogenik etki yapar. Yağın vücuttaki dağılımını değiştirir.
Hematopoetik sistem	Kemik iliği ve kandaki hemoglobin miktarı ile eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit sayısını artırır. Polimorfonükleer lökositlerin salınımını artırır, vasküler alandan çıkışını azaltır ve kandaki yarılanma ömrünü uzatır. Yeniden dağılımla birlikte kandaki eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltır. Mast hücre sayısını azaltır.
Santral sinir sistemi	Öfori, iştah artışı, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz aktivasyonu ve depresyon yapabilir. Konvülsiyon eşiğini düşürebilir. GABA'erjik etki artışı ile anksiyolitik ve antiepileptik etki yapabilir. Endotel geçirgenliğini önleyerek beyin ödemini azaltır.
Böbrek	Toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su emilimini, potasyum ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemik alkaloz geliştirir. Kalsiyum ve ürik asit atılımını artırır. Yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artarak böbreklerin su atma kapasitesi düşer, hemodilüsyon gelişir.

Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri

Kardiyovasküler sistem	Su ve tuz tutucu etkisine bağlı hipertansiyon gelişebilir. Damar döz kası ve miyokardın adrenerjik sinir uyarımına ve anjiotensine verilen cevabı artırır. Kalp debisini ve damar tonusunu artırır. Endotoksik şokta damar bozukluklarına olumlu yönde etki sağlar.
Kemik ve kalsiyum metabolizması	D vitamini tersi etkiler gösterir. Kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak paratiroid hormon salınımında ikincil artış yapar. Böbrekten fosfatların tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri yapar. Kemiklerde protein matriks sentezini engeller. Osteoblastik etkinliği azaltıp osteoklastik etkinliği artırır. Osteopeniye yol açar.
Büyüme inhibisyonu	Uzun süre kullanımda epifizyel kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır.
Endokrin sistem	Eksojen alımında ACTH salgılanmasını azaltarak uzun süre kullanım sonrası adrenal korteks atrofisi oluşturabilir. Gonadotropin ve tiroid stimüle edici hormon salınımını baskılar. Tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır.
Diğer sistemler	Deride atrofi, göz içi basınç artışı ve katarakt riskinde artış yapar.

Kortikosteroidlerin klinikte yaygın kullanımı ve
“iki ucu keskin bıçak” doğası.

Steroid terazisi



Cushing belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla):
Aydede yüz, hirsütizm, buffalo hörgücü, kıvrım yerlerinde stria, akne, santral obesite ve stria, akantozis nigrikans, deri kalınlığında incelme, ekimoz ve kolay yaralanma; Addison belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla): Dudak hiperpigmentasyonu, deri kıvrımlarında koyulaşma, ağız mukozasında mavimsi siyah pigmentasyon, gingival hiperpigmentasyon, tırnak yatağında kahverengi pigmentasyon, avuç içi kıvrımlarda hiperpigmentasyon

Yan Etkilerin Temel Kategorileri:

- Metabolik yan etkiler: Hiperglisemi, osteoporoz, kilo alımı, dislipidemi
- Enfeksiyon riskindeki artış: İmmünsüpresyon nedeniyle
- Gastrointestinal etkiler: Peptik ülser, gastrit
- Kardiyovasküler etkiler: Hipertansiyon, ateroskleroz
- Psikiyatrik etkiler: Depresyon, anksiyete, psikoz
- Kas ve iskelet sistemi etkileri: Kas güçsüzlüğü, osteonekroz

Glukokortikoid tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin ortaya çıkması

- GK preparatın tipi, farmakokinetiği, GK reseptörüne ve plazma proteinlerine bağlanma afinitesi, biyolojik gücü, emilim hızı, kullanım yolu, dozu ve süresi önemlidir
- Hastanın yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, karaciğer ve renal fonksiyonları, ek olarak aldığı medikal tedaviler (fenobarbital, fenitoin, rifampisin, oral kontraseptifler, kolestramin, vb.) ve genetik özellikleri (sitokrom enzim, GK ve mineralokortikoid reseptör gen polimorfizmleri)

Kortikosteroid Kullanımının Yan Etkileri

- **Kısa Dönem Yan Etkiler:**

- Enfeksiyon riski, hiperglisemi, hipokalemi, mental durum değişiklikleri (ör. uykusuzluk, anksiyete).

- **Uzun Dönem Yan Etkiler:**

- Osteoporoz, Cushing sendromu, peptik ülser, kardiyovasküler riskler.

Glukokortikoidlerin yan etkileri

Nöropsikiatrik	Baş ağrısı, vertigo, nöbet, öfori (E), depresyon, insomnia (E), akatizi, psikoz (İ), psödotümör serebri (İ)
Göz	Posterior subkapsüler katarakt (G, İ), Glokom (İ), egzoftalmus, sekonder viral - fungal enfeksiyon
Endokrin	Kilo alımı (E), diabetes mellitus, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks süpresyonu, sekonder adrenal yetmezlik, gonodatropin ve TSH salınımı inhibisyonu, T4'ün T3'e dönüşümü inhibisyonu, diabetes insipidus riski, büyüme geriliği (G)
Deri ve yumuşak doku	Deri incilmesi (G), purpura, cushingoid görünüm (U), alopesi, akne (G), hirsutizm, striya, hipertrikozis, yara iyileşmesinde gecikme (U), psöriyaziste kötüleşme
Kemik	Uzun kemiklerde ve vertebrada kırık riski, protein matrikste atrofi, osteoporoz (G), avasküler nekroz (U, İ)
Kas	Kas kitlesinde kayıp, miyopati (U), ağrı, güçsüzlük
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, erken ateroskleroz (G), aritmi riski (pulse tedavide), serum lipoprotein düzenlerinde bozulma (G), tromboembolizm, tromboflebit, kalp yetmezliği riski, sempatik ve vazokonstrüktör maddelere duyarlılığı artırdığından eksikliğinde dolaşım kollapsı riskinde artış
Gastrointestinal sistem	Gastrit, bulantı, kusma, peptik ülser, ülseratif özofajit, pankreatit (İ), steatohepatit (G), visseral perforasyon riski
Renal	Metabolik alkaloz, artmış potasyum atılımı sonucu hipokalemi, sıvı volümünde değişiklik ve ödem riski (E), sodyum retansiyonu, artmış kalsiyum atılımı
Genitoüriner sistem	Amenore, postmenopozal kanama, infertilite, intrauterin büyüme geriliği
Enfeksiyon	Enfeksiyon riskinde artış (U), enfeksiyon tablosunun baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar, herpes zoster
<i>E: Erken dönem, G: Geç dönem, İ: İdiyosenkratik, U: Uzun dönem, TSH: Tiroid uyarıcı hormon</i>	

- Kortikosteroidlerin yan etkileri hem doza hem de zamana bağılıdır.
- Doz arttıkça insidansın arttığı doğrusal bir doz-yanıt izler (ekimoz, cushingoid özellikler, parşömen benzeri cilt, ödem ve uyku bozukluğu).
- Belirli bir eşik değerin ötesinde olayların sıklığının arttığı bir eşik doz-yanıt deseni izleyebilir (günlük 5 mg'dan fazla prednizon dozu ile kilo alımı ve burun kanaması; günlük 7.5 mg'dan fazla prednizon dozu ile glokom, depresyon, hipertansiyon, vb.).
- İleri yaş, eşlik eden hastalıklar (örneğin, diyabetes mellitus), diğer immünosupresif ajanların eşzamanlı kullanımı, altta yatan hastalığın ciddiyeti ve doğası, ve zayıf beslenme durumu, yan etkilerin ortaya çıkışını ve şiddetini etkileyebilir.

Hipofiz adrenal aksın baskılanması

- 20-30 mg prednizonun 5 günden fazla alınmasının, 5 mg prednizolon veya eşdeğerinin 3 aydan fazla kullanılmasının, kısa süreli ama çok yüksek dozlarda GK verilmesinin veya fizyolojik dozlara yakın ama uzun dönem GK kullanımının HPA aksı baskıladığı bildirilmektedir.
- Genel kabul gören yaklaşım; 30 mg/gün hidrokortizon veya eşdeğer GK'in (>7.5 mg/gün prednizolon veya >0.75 mg/gün deksametazon) oral yolla 3 haftadan fazla kullanımının HPA aksını baskıladığı, adrenal atrofi ve sonrasında sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik geliştiği yönündedir.

Glukokortikoid çekilme sendromu

- Suprafizyolojik dozlarda GK kullanımı sonrası doz azaltılması sırasında adrenal yetersizliği düşündüren klinik belirtilerin görülmesidir.
- Patofizyolojisi multifaktöryeldir.
 - HPA aksının kronik supresyonuna bağlı ACTH/CRH salınımının azalması,
 - santral noradrenerjik ve dopaminerjik sistemin baskılanması,
 - Proopiomelanokortin ilişkili peptidlerin azalması, sistemik sitokinlerin (IL6, PGE2, PGI2) dolaşımında kesilme sonrası ani yükselmesi semptomlardan sorumlu tutulmaktadır.

Glukokortikoid çekilme sendromu

- İştahsızlık, kas-eklem ağrıları, bulantı, kusma, uyuşukluk, letarji, baş ağrısı, ateş, ciltte deskuamasyon, kilo kaybı ve postural hipotansiyon
- GK tedaviye psikolojik bağımlılık da tedaviyi bırakmada zorluk yaratan bir durumdur. Depresyon, anksiyete, panik atak diğer semptomlara eşlik edebilir.
- GK çekilme sendromu belirtilerinin varlığında, adrenal yetmezlik ihtimali de unutulmamalıdır.

- Çok uzun süre GK tedavi almış hastaların, 'kronik ACTH yetmezliği' gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi gerektiği önemli bir noktadır.
- Bu hastaların 'steroid uyarı kartı-bilezik' gibi bilgilendirme notları taşınması önerilmelidir.
- Hem altta yatan hastalığın kontrolü hem de adrenal yetmezlik gelişmemesi açısından GK dozların azaltılması sırasında hastanın takipteki iyilik durumu gözetilmelidir.
- **GK tedavi kesildikten sonra hipoadrenalizmin biyokimyasal verilerinin 6-20 ay kadar devam edebildiği bildirilmektedir.**

- GK tedavi kesilme planında, alınan GK formu, dozu ve süresi ayrıntılı sorgulanmalıdır.
- GK'lerin 3 haftadan fazla kullanımının HPA aksı baskıladığı kabul edilmelidir.
- Diğer taraftan, potensi yüksek GK preparatların daha kısa süreli kullanımlarında da ihtimal öngörülmalıdır.

Kronik glukokortikoid tedavi kesilmesinde önerilen glukokortikoid replasmanı

Glukokortikoid tedavinin süresi			
Pred (mg/gün)	≤3 hafta	>3 hafta	
≥7.5	kesilebilir	Pred'nun 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 pred → 20mg HK geçilebilir, daha sonra HK 10mg/gün'e kadar hafta bir 2.5mg/gün inilebilir
		daha sonra daha sonra	
<5	kesilebilir	2-4 hafta bir 1mg/gün azaltılabilir	10 mg/gün HK 2-3 ay devam edilmesi Kısa ACTH test / İnsülin tolerans test yeterli cevap → GK tedavi kesilebilir yetersiz cevap → GK tedavi devamı

TEMĐ Önerileri

- Ekzojen GK kullanımında temel hedef; aktif hastalığın kontrolünü sağlayacak en etkin ancak hastayı en az yan etkiye maruz bırakacak tedavi dozu ve süresini belirlemek olmalıdır.
- Hasta ekzojen hiperkortizolemi (iyatrojenik Cushing) açısından izlenmelidir.
- Sadece oral veya parenteral kullanımlarda değil diğer GK formulasyonlarının kullanımlarında da HPA aksın baskılanabileceği unutulmamalıdır.
- GK tedavinin kesilme kararının verilmesi durumunda, kullanılan GK'e ve hastaya ait değişebilen faktörler öngörülerek takip ve yönetim bireyselleştirilmelidir.
- GK tedavinin kesilmesi için HPA aksın fonksiyonelliğini değerlendirmede en uygun, temin edilebilir ve güvenilir test ACTH uyarı testidir.
- Hasta GK tedavi azaltılma sürecinin her aşamasında, enfeksiyon, cerrahi vb. akut stres yaratan durumlarda adrenal yetmezlik, steroid çekilme sendrom bulguları açısından hasta yakın izlenmelidir.

ENFEKSİYON RİSKİ

- Doz ve süre ile orantılı
- Belirtilerin Azlığı:

Sitokin salınımının inhibisyonuna bağlı olarak inflamatuvar tepkilerdeki azalma nedeniyle, enfeksiyon belirtilerini net göstermeyebilir

- Hastaya özgü faktörlere bağlı
 - Yaş
 - Fonksiyonel durum
 - Altta yatan hastalıklar (Kontrolsüz DM)
 - Malignite
 - Diğer immuno supresif ajanlar ile kombine kullanım

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{3,®}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

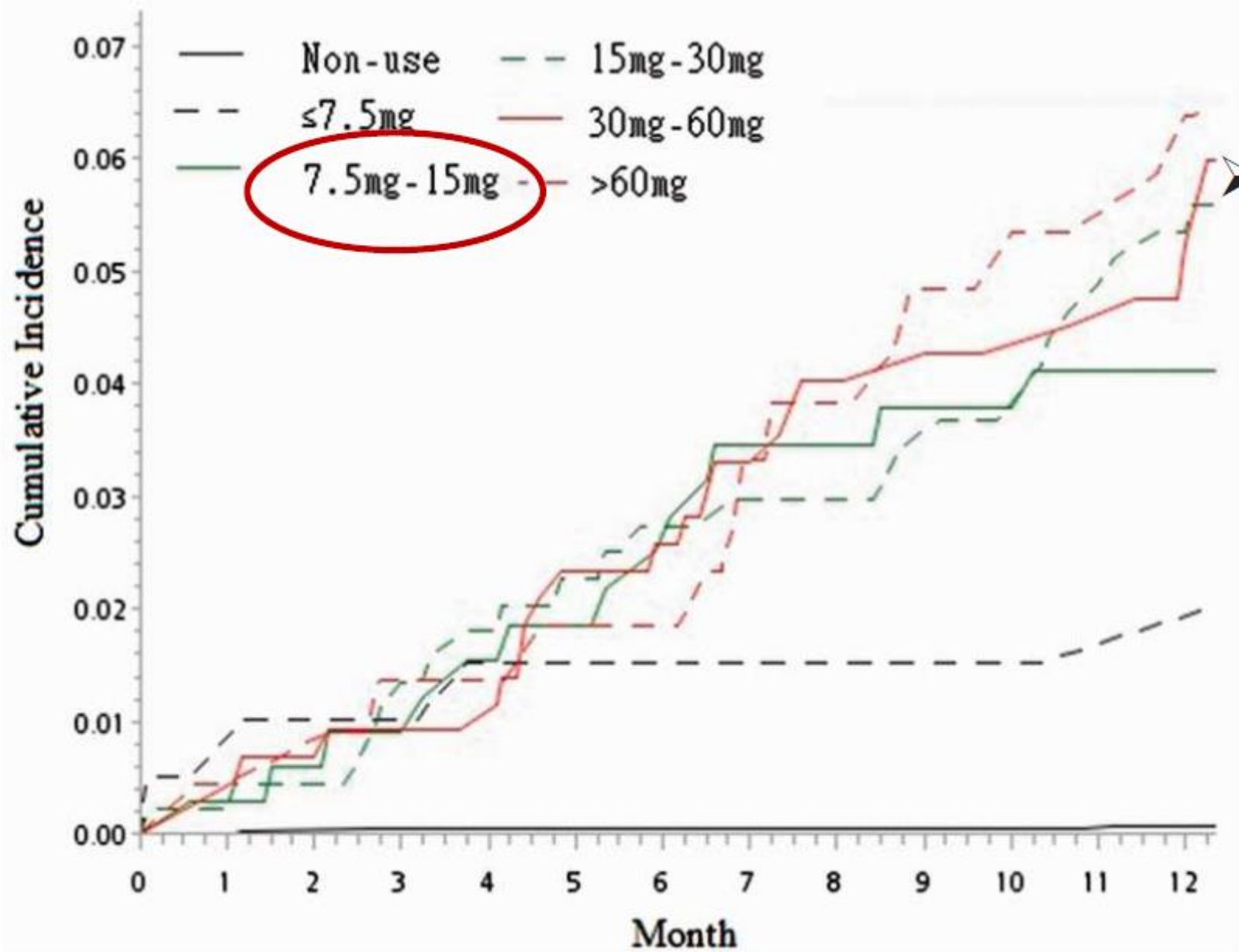
- **Glukokortikoidlerin** çoğu durumda diğer immunosupresif ajanlarla **kombine kullanımları** nedeni ile artan fırsatçı infeksiyon riskini en iyi şekilde ortaya koymak oldukça güç
- Çoğu veri, artan **enfeksiyon riskinin doz ve süre ile orantılı** olduğunu göstermektedir
 - Ancak doz ve sürede evrensel bir eşik değer yok

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{3,*}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

- **7.5 mg/gün üzerinde prednizon kullananlarda fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır;**
 - *Pneumocystis jiroveci* Pnömonisi (PJP)
 - Tüberküloz
 - Herpes zoster
 - Mantarlar
 - *Strongyloides hiperenfeksiyon sendromu (SHS)*



➤ **Orta ve yüksek dozlar, daha yüksek fırsatçı enfeksiyon riskiyle ilişkili.**

➤ Ancak hastalık aktivitesinin kontrol edilememesi, risk artışının hastalıktan mı yoksa steroidden mi kaynaklandığının anlaşılması zor.

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{3,*}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

- Pulse metilprednizolon da dahil olmak üzere **glukokortikoidler TB riskini artırmaktadır**
- **TB reaktivasyon riski, <15 mg/gün kullanıldığında 3 kat, >15 mg kullanıldığında ise 8 kat artmaktadır.**

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{2,3}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

- **≥28 gün ve ≥ 15 mg/gün kullanan hastalarda latent TB açısından tarama önerilmektedir.**
 - Glukokortikoid ve diğer immünosupresanlardan daha az etkilendiği için latent TB taramasında **IGRA tercih edilir.**
 - Alkol - sigara kullananlarda, temas öyküsü olanlarda veya endemik ülkelerde yaşayanlarda <15 mg PEQ/gün tedavi alanlarda da tarama önerilir.
 - Pulse tedavi planlandığında öncesinde latent TB taraması önerilir

Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report

[Bilgehan Aygen](#),¹ [Ahmet Muzaffer Demir](#),² [Mahmut Gümüş](#),³ [Oğuz Karabay](#),⁴ [Sabahattin Kaymakoğlu](#),⁵ [Aydın Şeref Köksal](#),⁶ [İftihar Köksal](#),⁷ [Necati Örmeci](#),⁸ and [Fehmi Tabak](#)⁹

- İmmunosupresif tedaviye bağlı **HBV reaktivasyon riski**, hastanın hepatit B serolojisi ile ilişkilidir.

Table 2. Risk of reactivation by serological status

Risk status	Serology
High	HBsAg-positive, HBeAg-positive/negative, HBV DNA>2000 IU/mL
Medium	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-negative
Low	HBsAg-negative, Anti-HBc IgG-positive, Anti-HBs-positive

Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation

[Bilgehan Aygen](#),¹ [Ahmet Muzaffer Demir](#),² [Mahmut Gümüş](#),³ [Oğuz Kar](#),
[Aydın Şeref Köksal](#),⁶ [İftihar Köksal](#),⁷ [Necati Örmeci](#),⁸ and [Fehmi Tabal](#)

- Steroid kullanımı **HBV reaktivasyonu** için bağımsız bir risk faktörüdür ve HBV replikasyonunu artırır.

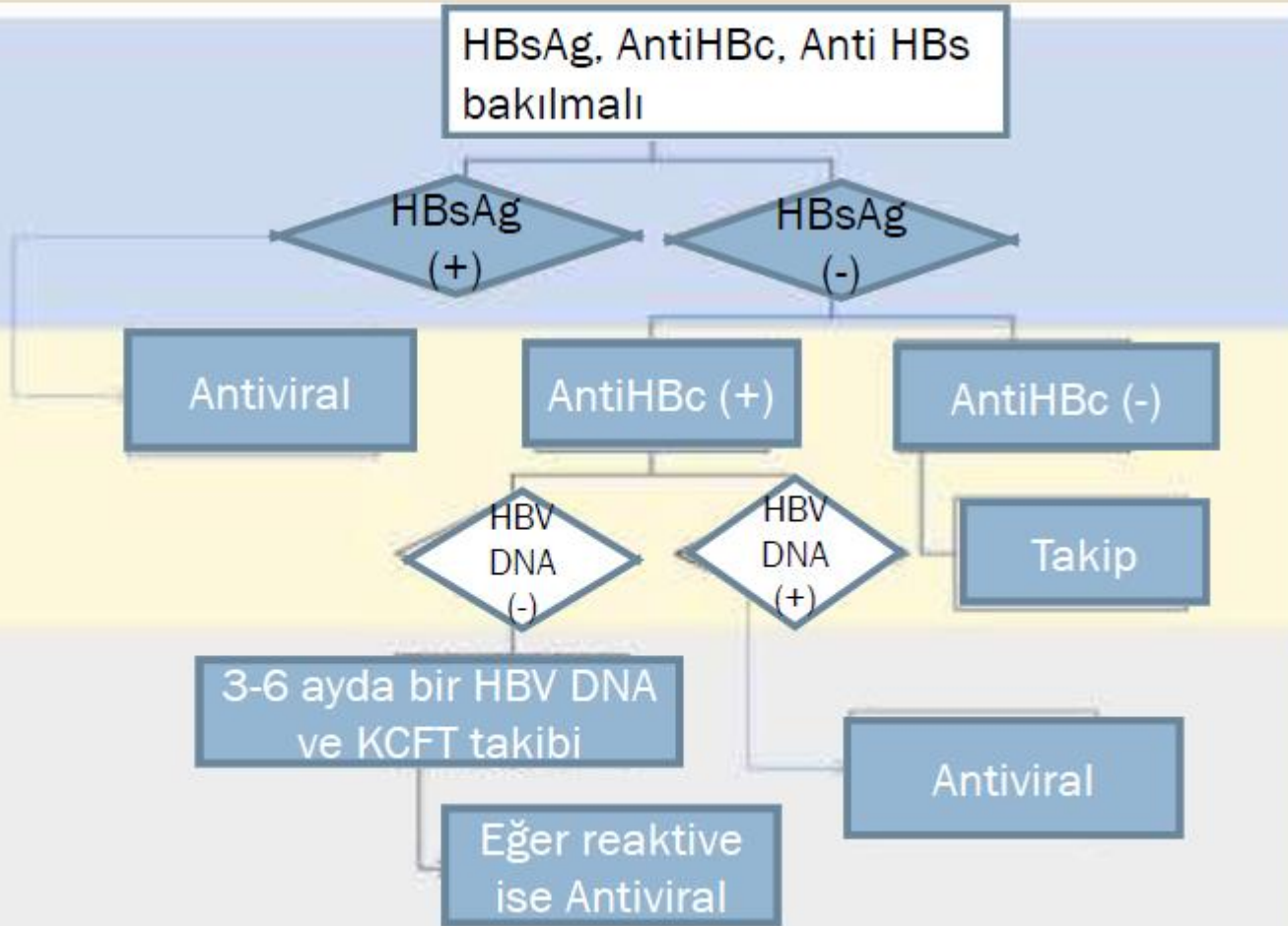
- Enfeksiyon riski steroidin süresi ve dozu ile doğru orantılı.

Table 4. HBV reactivation risk rates by medication groups

HBV reactivation risk rate	Medication group	Medication
High (>10%)	Medications causing B-cell suppression	Rituximab Ofatumumab
	Anthracycline derivatives	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-positive/anti-HBc-positive)
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-positive/anti-HBc-positive, moderate/high dose (10-20 mg/>20 mg)
Medium (1%-10%)	TNF-α inhibitors	Infliximab Etanercept Adalimumab Certolizumab
	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors	Abatacept Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab
	Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib Nilotinib
	Anthracycline derivatives	Doxorubicin Epirubicin (HBsAg-negative/anti-HBc-positive)
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-positive/anti-HBc-positive, low dose (<10 mg)
Low (<1%)	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-negative/anti-HBc-positive, moderate/high dose (10-20 mg/>20 mg)
	Conventional immunosuppression	Azathioprine 6-mercaptopurine Methotrexate
	Intra-articular corticosteroids	
	Corticosteroids	≤1 week
	Corticosteroids	≥4 weeks, HBsAg-negative/anti-HBc-positive, low dose (<10 mg)

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

George E Fragoulis ^{1,2}, Elena Nikiphorou ^{3,4}, Mrinalini Dey ^{5,6},
Sizheng Steven Zhao, ⁷ Delphine Sophie Courvoisier ⁸, Laurent Arnaud ⁹,
Fabola Atzeni, ¹⁰ Georg MN Behrens, ¹¹ Johannes WJ Bijlsma, ¹² Peter Böhm, ¹³
Costas A Constantinou, ¹⁴ Silvia Garcia-Diaz, ¹⁵ Meliha Crnkic Kapetanovic, ¹⁶
Kim Lauper ^{7,17}, Mariana Luis ¹⁸, Jacques Morel, ¹⁹ György Nagy ^{20,21,22},
Eva Polverino, ²³ Jef van Rompay, ²⁴ Marco Sebastiani ²⁵, Anja Strangfeld ²⁶,
Annette de Thurah ^{27,28}, James Galloway ^{3,4}, Kimme L Hyrich ^{7,29}



Steroid dozu ve süresi konusunda net bir görüş birliği yoktur ancak Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından ≥ 4 haftadan uzun, 10 mg prednizolon veya eşdeğer steroid alanlar HBV reaktivasyonu açısından riskli kabul edilmektedir

HCV

- ?
- Yayınlar çelişkili
- Uzun süreli steroid tedavisi karaciğerde toksisiteye neden olabilir
- Glucocorticoidler Hepatit C'nin hücre içine girişini artırabilir
- Karaciğer nakil hastalarında fark saptanmamış

Ciesek, Gastroenterology, 2010

İmmünsupressif tedavi başlangıcında, özellikle ≥ 4 haftadan uzun, $\geq 20\text{mg/g}$ prednizolon alan hastalara AntiHCV bakılmalıdır

Steroid Alanlarda Aşılama

- Genellikle 14 günden uzun süre, ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri doz «yüksek doz» kabul edilir ve canlı aşı önerilmez (≥ 40 mg/g , 7 günden uzun)
- 14 günden uzun süre yüksek doz steroid kullanımı kesildikten 1 ay sonrasına ertelenmelidir
- Tekrar immünsupressif tedaviye canlı aşı uygulaması sonrası 1 ay, diğer aşılar 2 hafta beklenmelidir
- Ancak kronik enflamatuvar durumdan dolayı tedavi ihtiyacı olanlarda bu nedenle tedavi gecikmemelidir

Steroid Alanlarda Aşılama

- Eğer tedavi süresi kısa süreli yani <14 gün Veya düşük veya orta düzey doz (<20 mg/gün prednizon veya eş değeri)
- Uzun süreli ama kısa etkili, gün aşırı (alternate day) tedavi şekli
- Fizyolojik dozlarda idame tedavisi ise
- Lokal veya inhale steroid ise

Canlı aşı verilmesinin sakıncası yoktur
İmmün baskılanmış kabul edilmezler
Rutin aşılama önerileri geçerlidir

Fırsatçı enfeksiyonları önleme stratejileri;

- Uygun hasta seçimi
 - Lokal uygulamaların tercih edilmesi
 - Alternatif gün uygulaması
 - Tedavinin bireyselleştirilmesi
-
- **Aşılama**
 - **Taramaların yapılması**
 - Aktif enfeksiyon
 - HBV
 - Latent tüberküloz

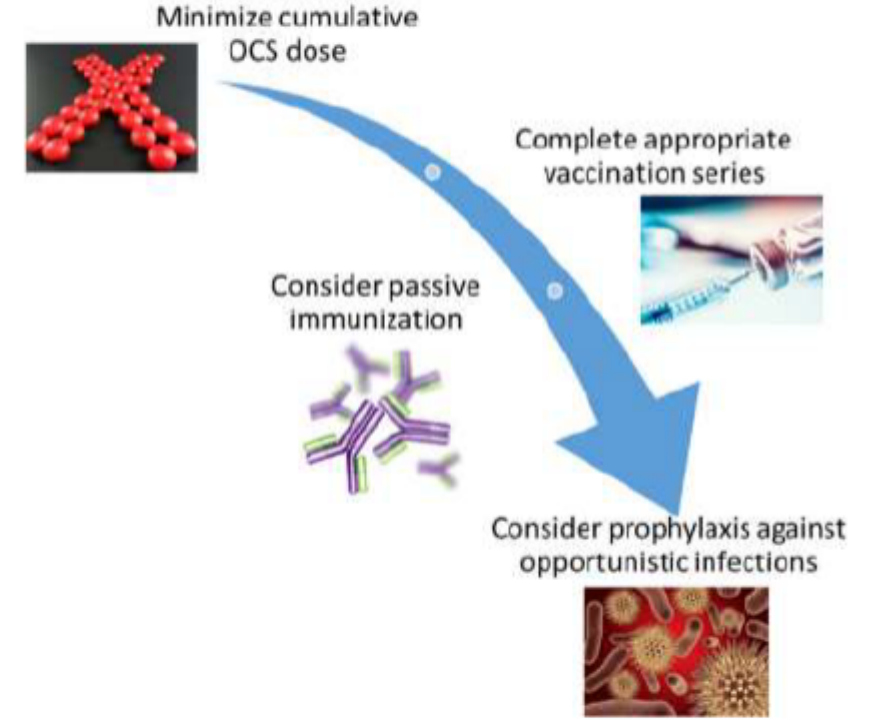


Figure 2. Risk mitigation for infectious complications. OCS, oral corticosteroid.

PJP'nin önlenmesi

- **≥14-28 gün ve ≥15 mg prednizon kullanan IRD hastalarında PJP profilaksisi endikedir.**
- PJP öyküsü olanlarda ve ek risk faktörü olanlarda daha düşük dozlarda yada pulse tedavi verildiğinde de profilaksi önerilir.
 - Transplantasyon, ALL, lenfopeni, Kronik akciğer hastalığı, ek immunsupresif ilaç kullanımı, vb
- PJP için ek risk faktörleri olmayanlarda dozlar <15 mg/gün düşürüldükten sonra profilaksinin kesilmesi düşünülebilir
- TMP/SMX 80 mg/400 mg/gün yada 160 mg / haftada 3 kez

Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases

HZ'in önlenmesi

Luis Malpica¹, Stephan Moll¹

- A. Advanced age > 60 y
B. Corticosteroid dose > 7.5 mg to 10 mg PEQ
C. History of recurrent shingles

- >50 yaş kronik hastalığı olanlar,
- Tedaviden en az 4 hafta önce rekombinant zoster aşısı ile HZ'e karşı aşılanmalıdır

Immunization:

- RZV (ie, SHINGRIX) preferred over ZVL (ie, Zostavax)
- Indicated in all adults aged ≥ 50 y, including those who received ZVL in the past; had chickenpox or do not recall whether they had chickenpox; had shingles, but not an active flare at the time of vaccination; and have chronic comorbidities (eg, chronic renal failure, diabetes mellitus, autoimmune diseases, COPD)
- In adults aged ≥ 50 y anticipating immunosuppression or currently on immunosuppressive therapy, important considerations are to vaccinate ideally ≥ 4 wk before treatment; okay in patients taking low-dose immunosuppressive therapy (eg, <20 mg/d prednisone or equivalent, or using inhaled or topical steroids, azathioprine, mycophenolate mofetil); and okay in patients who have recovered from an immunocompromising illness
- Adults aged < 50 y: ACIP does not have a recommendation to administer either zoster vaccine to people younger than 50 y. However, based on the available evidence, clinicians may choose to administer a vaccine off-label, if, in their clinical judgment, they think that the vaccine is indicated (eg, history of shingles). The patient should be informed that the use is off-label and that efficacy and safety of the vaccine have not been tested in people younger than 50 y.

Antimicrobial prophylaxis:

- No evidence outside of the transplant setting exists on the use of antiviral prophylaxis. However, it might be reasonable that patients with history of recurrent shingles or heavily treated with immunosuppressive agent should consider antiviral prophylaxis. Doses as low as 400 mg of acyclovir daily have shown to an effective strategy in immunocompromised patients.

Latent TB ve HBV reaktivasyonunun önlenmesi

Tablo 5. Glukokortikoid kullanımında profilaksi

HEPATİT B	STEROİD	Süre	Doz	HbsAg	Anti Hbc	Risk	Profilaksi
		< 1 hf	Farketmez	-	+	Düşük	-
		< 1 hf	Farketmez	+	+	Düşük	-
		> 4 hf	< 10 mg	-	+	Düşük	-
		> 4 hf	< 10 mg	+	+	Orta	+
		> 4 hf	> 10 mg	-	+	Orta	+
		> 4 hf	> 10 mg	+	+	Yüksek	+

TÜBERKÜLOZ	STEROİD	Süre	Doz	Tüberkülin Deri Testi	Kemoproflaksi
		> 4 hf	> 15 mg	> 5 mm	<i>Izoniyazid</i> (5mg/kg – Maksimum 300 mg) 9 ay süreyle

	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı	Kaynak No.
TB MARUZİYETİNE GÖRE		
Bulaştırıcı bir TB hastasının yakın teması	16-46	45
Yüksek prevalanslı yerden yeni göçle gelmek	15	46
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19	47-49
YÜKSEK RİSK		
HIV enfeksiyonu olan kişiler	50-110	50, 51
Yaş: 0-2 yaşındaki temaslı	>10	52, 53
TNF alfa inhibitörleri	10	54, 55
Hemodiyaliz yapılan kronik böbrek yetmezliği	8	56
Organ transplantasyonu	70-300	57-59
Kök hücre transplantasyonu	20	59
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15	60
ORTA-DÜŞÜK DERECEDE RİSK		
Yaş: 3-5, 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3	52, 53
Silikoza	1,4-30	61-63
Sistemik kortikosteroid tedavisi 1 aydan uzun süreli (≥15mg prednizon)	3-8	64
İdeal vücut ağırlığından %10 daha zayıf olanlar (vücut kitle indeksi olarak ≤ 20)	2-3	65
Alkol kullanım bozukluğu	3-4	66, 67
Diabetes mellitus	1,5-5	68-72
Sigara içme (günde 1 paket)	1,8-3,5	73-75
İnhale glukokortikoid tedavisi	2,5	76
ÇOK DÜŞÜK RİSK		
TDT pozitif, risk faktörü yok ve akciğer filmi normal	1	

Glukokortikoidlerin kesin kontrendikasyonları

- **Psikoz hali,**
- **Aktif tüberküloz,**
- **Gözde Herpes simpleks enfeksiyonu.**
- Göreceli kontraendikasyonları ise viral ve fungal enfeksiyonlar, DM, HT, tromboflebit, osteoporoz, peptik ülser, psikoz eğilimi ve KKY.

Hiperglisemi

- Hiperglisemi glukokortikoid (kortikosteroid) tedavinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat kortikosteroid kullanan hastaların %20 – 50 'sinde hiperglisemi ortaya çıkmaktadır.

- Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması glisemik regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini artırır.
- Fizyolojik dozun üzerinde (>7.5 mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi ilaç kesildikten sonra normale dönebilir.
- Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı hipergliseminin optimal tedavisi konusunda herhangi bir konsensus yoktur. Bununla beraber, steroid başlandıktan sonra plazma glukoz düzeylerinin 48 sa. süreyle izlenmesinde yarar vardır.

- Glukokortikoid kullanımına bağlı hafif/orta dercede hiperglisemide OAD veya daha iyisi insülin kullanılmalıdır.
- Yüksek doz glukokortikoid kullanan diyabetlilerde insüline geçilmesi gerekir.
- Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir.
- Hipergliseminin kontrol altına alınması için bazal-bolus insülin tedavisi ile birlikte düzeltme dozlarının uygulanması gerekir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Glukokortikoid kullanan diyabetlilerde açlık plazma glukozu nispeten normaldir, buna karşılık öğle ve akşam tokluk glisemileri yükselir, hatta sabaha karşı hipoglisemileri olabilir (D).
2. Yüksek doz glukokortikoid kullanımına bağlı hiperglisemi tedavisinde bazal-bolus tedavi protokolü (orta/uzun etkili insülin ile birlikte kısa/hızlı etkili insülinlerin) tercih edilmesi ve PG sonuçlarına göre düzeltme dozlarının yapılması gerekir (D).
3. Tek doz steroid kullanan hastalarda bazal (NPH veya detemir) ya da kısa etkili insüline de gerek duyulabilir (D).
4. Sabah steroid dozu alan hastalarda sabaha karşı hipoglisemiden korunmak için gece alınan bazal insülin dozu sabaha çekilebilir (D).
5. Hastanede yatan ve steroid kullanan diyabetli hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi tercih edilmelidir (D).
6. Daha önce insülin kullanan diyabetlilerde, insülin gereksinimi ~%50 oranına kadar artabilir (D).
7. Steroide bağlı yeni diyabet gelişen hastalarda OAD'ler (glüklazid, metformin ve pioglitazon) ile tedavinin başarı şansı düşüktür. Vakit kaybetmeden insülin tedavisine geçilmesi önerilir (D).

Yan Etkilerin Tanınması

- **Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü yapılmalı, özellikle menopoz sonrası kadınlar ve yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

- Genel populusyondaki steroid osteoporozu prevalansı %0.5 civarındadır. Prevalans; 55 yaş üzeri kadınlarda %1.7 ve 70 yaş üzerinde %2.5 seviyelerine yükselir
- Glukokortikoid kullanımının kemik üzerindeki etkileri; kullanım dozu ve suresine bağılıdır. Kırık riski, prednizonun ya da eşdeğerinin 2.5- 7.5 mg/gun ve üzerindeki dozlarında kullanımında; herhangi bir dozda 3 ay ve üzerinde kullanıldığında artmaktadır
- Kırık riskinde artış yüksek glukokortikoid dozlarıyla doğru orantılıdır.

- Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla surede glukokortikoid kullanan 40 yaş ve uzeri yetişkinlerin lomber ve kalcanın KMY'sinin değerlendirilmesi; DXA ölçümü ile önerilir.
- 40 yaşın altındaki yetişkinlerde yüksek doz (≥ 1 ay) kullanımında DXA ölçümü önerilmektedir.
- Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla surede glukokortikoid kullanan hastalarda frajilite frakturu olmasa da, KMY normal olsa da kırık risk değerlendirilmesinin yapılması önerilir
- Glukokortikoid kullanan hastalarda, kırık riskinin değerlendirilmesi; KMY, kırık için klinik risk faktorlerinin gözden geçirilmesi ve serum 25-hidroksivitamin D ölçümünü kapsar. Glukokortikoid dozu ve kullanım süresi arttıkça, kırık riski yükselir.

Glukokortikoid kullanımında kırık gelişimini arttıran risk faktörleri:

- İleri yaş
- Vucut-kutle indeksinin düşük olması
- Sık düşmeler
- Ailede kalca kırığı öyküsü
- Sigara iciyor olmak
- Gunde 3 uniteden fazla alkol almak
- Gunluk glukokortikoid dozunun yuksek olması
- Kumulatif glukokortikoid dozunun yuksek olması
- i.v. pulse glukokortikoid tedavisi ve aksiyel KMY olcumunde azalma

Glukokortikoid Osteoporozu TEMD önerileri

Glukokortikoid Osteoporozu TEMD önerileri

- Glukokortikoid tedavisi (prednizonun ya da eşdeğerinin 2.5- 7.5 mg/gün ve üzerindeki dozlarında); kemik kaybı ve kırık riskiyle (tedavinin ilk birkaç ayında daha yüksek risk) ilişkilidir. Kullanılan glukokortikoid dozu; ihtiyacı karşılayabilecek en düşük ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Ağırılık taşıyıcı egzersizler önerilmeli, sigara ve alkol kullanımı yasaklanmalıdır (Sınıf C).
- Kronik ya da ≥ 3 ay süreyle glukokortikoid tedavisi verilecek tüm hastalara; kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği önerilir (Sınıf B).
- Yerleşmiş osteoporozu (T-skor ≤ -2.5 ya da fragilite kırığı) olan, glukokortikoid tedavisi alan ya da başlanacak (herhangi bir dozda ya da sürede) ≥ 50 yaş erkek ve postmenapozal kadınlara farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf A).
- T-skor ≤ -1 ile -2.5 arasında olan, glukokortikoid tedavisi alan ya da başlanacak (herhangi bir dozda ya da sürede) ≥ 50 yaş erkek ve postmenapozal kadınlara farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- >50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlar; 7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).

Glukokortikoid Osteoporozu TEMD önerileri

- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanırken, fragilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B). Aynı hasta grubunda, fragilite kırığı yok, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ /yıl) varsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).
- <50 yaş erkekler için; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanırken, fragilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir. (Sınıf B) Aynı hasta grubunda, fragilite kırığı yok, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ /yıl) varsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- Erkek ve postmenopozal kadınlar için ilk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. (Sınıf B) Alendronat ya da risedronat, diğer oral bisfosfonatlara göre tercih edilir. Oral alım sağlanamıyorsa; i.v. zoledronik asit kullanılabilir.
- Teriparatid, genellikle, tedavi ya da önlem amacıyla ilk tedavi seçeneği değildir. Ancak, bisfosfonatları tolere edemeyenlerde, diğer tedavi seçeneklerine göre tercih edilebilir (Sınıf B).

Steroid Kaynaklı Miyopati

- Ağrısız ve geri dönüşlü bir miyopatidir ve kas yıkımının doğrudan bir sonucudur;
- Yüksek doz ve uzun süreli glukokortikoid kullanımı ile
- Kas enzimleri (CK ve Aldolaz) genellikle normaldir ve elektromiyografideki bulgular spesifik değildir. Kas biyopsisi, inflamasyon olmadan Tip-II lif atrofisini gösterir.
- Glukokortikoidlerin kesilmesi ve egzersizler genellikle miyopatinin düzelmesine neden olur.
- **Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ)** yatan ve büyük dozlarda IV glukokortikoid ve nöromusküler bloke edici ajanlara ihtiyaç duyan hastalarda “kritik hastalık miyopatisi” de gelişebilir. Genellikle birkaç gün içinde gelişen şiddetli, yaygın, proksimal ve distal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Genellikle geri dönüşlü olsa da, kritik hastalık miyopatisi uzun süreli YBÜ yatışlarına, hastanede kalış süresinin uzamasına, ciddi nekrotizan miyopatiye ve artmış mortaliteye yol açabilir.

Yan Etkilerin Tanınması

- **Cushingoid Görünüm:** Yüzde yuvarlaklaşma, karın bölgesinde yağlanma, ciltte incelme gibi belirtiler fark edildiğinde tedavi dozu gözden geçirilmelidir.
- **Hipokalemi:** Elektrolit düzeylerinin düzenli kontrol edilmesi, özellikle yüksek doz veya uzun süreli kullanımda önemli olabilir.

Yan Etkilerin Tanınması

- **Kardiyovasküler Risk:** Kan basıncı ve kolesterol düzeyleri izlenmelidir, çünkü kortikosteroidler hipertansiyon ve dislipidemiye yol açabilir.

GK'lerin önlenemeyen yan etkileri

- Osteonekroz (≥ 30 mg)
- Miyopati (≥ 30 mg)
- Katarakt (≥ 15 mg)
- Glokom
- Cushingoid görünüm, cilt atrofisi, hirsutizm, ekimozlar, strialar
- Hiperglisemi

Yan Etkilerin Önlenmesi:

- **Doz Optimizasyonu:**
- En düşük etkili dozda ve en kısa sürede steroid tedavisi uygulanmalıdır. **Tapering** (azaltarak kesme) rejimleri, kortikosteroid tedavisinin yavaşça kesilmesini sağlar ve adrenal yetmezlik riskini azaltır.
- **Osteoporozun Önlenmesi:**
- Kalsiyum ve D vitamini takviyesi başlanmalı; riskli hastalarda bifosfonatlar düşünülmelidir. Uzun süreli tedavi görenlerde düzenli kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır.

Yan Etkilerin Önlenmesi:

- **Hiperglisemi Riskini Azaltmak:**
- Kortikosteroid tedavisi başlarken diyet ve egzersiz önerileri yapılmalı, glikoz takibi düzenli olarak yapılmalıdır. Gerekirse oral antidiyabetik veya insülin tedavisi başlanabilir.
- **Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk Yönetimi:**
- Kan basıncı ve lipid profili düzenli olarak izlenmeli, gerekirse antihipertansif ve lipid düşürücü tedaviler kullanılmalıdır.

Yan Etkilerin Önlenmesi:

- **Enfeksiyon Profilaksisi:**
- Kortikosteroid tedavisi gören hastalar tedavi öncesi tarama ve uygun aşularla aşılanmalı, gerektiğinde profilaktik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Ayrıca, bu hastalar enfeksiyon belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir.
- **Gastrointestinal Koruma:**
- Özellikle yüksek doz veya uzun süreli tedavi alan hastalarda peptik ülser gelişimini önlemek için proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H2 reseptör blokerleri kullanılmalıdır.
- **Psikiyatrik Yan Etkiler:**
- Hastalar psikolojik değişiklikler açısından (depresyon, anksiyete, psikoz) izlenmeli; semptomlar fark edilirse psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

Hasta Eğitimi ve Takibi:

- **Hasta Bilgilendirilmesi:** Hastalara kortikosteroidlerin olası yan etkileri konusunda bilgi verilmeli ve erken semptomlar hakkında farkındalık kazandırılmalıdır.
- **Düzenli Takip:** Uzun süreli tedavi gören hastalar, belirli aralıklarla yan etkiler açısından izlenmeli ve laboratuvar testleri yapılmalıdır (kan şekeri, lipid profili, elektrolitler, kemik mineral yoğunluğu, kan basıncı).
- **Multidisipliner Yaklaşım:**

İlaç Dozunu ve Süresini Optimize Etme:

- Kortikosteroid kullanımında amaç, hastanın tedavi gereksinimlerini karşılarırken yan etkileri en aza indirmek için en düşük etkili dozu ve en kısa süreyi tercih etmektir. Bu, hem akut hem de kronik hastalıkların yönetiminde büyük önem taşır.

Sonuç

- Modern tıp teknolojisindeki akıl almaz tüm bilimsel gelişmelere rağmen halen yerini alacak bir ilaç bulunamayan steroidlerin kullanım mantığı **“doğru yerde, gereği kadar çok ve mümkün olabildiği kadar az”** şeklinde özetlenebilir.



