

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA FARMAKOLOJİK DOZDA
GLUKOKORTİKOİD KULLANIMINA BAĞLI ADRENAL
BASKILANMA VE BUNA ETKİYEN UNSURLARIN
İNCELENMESİ

Dr. Miraç ÜNLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2023

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA FARMAKOLOJİK DOZDA
GLUKOKORTİKOİD KULLANIMINA BAĞLI ADRENAL
BASKILANMA VE BUNA ETKİYEN UNSURLARIN
İNCELENMESİ

Dr. Miraç ÜNLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Zeynep Alev zn danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Miraç nl

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, vaktini ve anlayışını benden hiç esirgemeyen, bana hep destek olan, kendi alanındaki engin bilgi ve deneyiminden ilham aldığım kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN'e,

Birlikte çalıştığımız süreçte tüm sıcaklıklarıyla bana hep yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Hacettepe Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ailesi öğretim üyelerine, yan dal ve asistanlarına, hemşirelerine,

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bugünlere gelmemde en büyük rollere sahip olan annem, babam ve kardeşim Alperen'e,

Sevgisi, desteği ve motivasyonu ile bana güç veren değerli eşim Eda ÜNLÜ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Miraç ÜNLÜ
Ankara, 2023

ÖZET

ÜNLÜ Miraç, Çocukluk çağında farmakolojik dozda glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal baskılanma ve buna etkiyen unsurların incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Glukokortikoidler (GK), adrenal bezin korteksinde zona fasciculata bölgesinde üretilen steroid yapıdaki hormonlardır ve anti inflamatuvar özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte birçok hastalığın tedavisinde faydalı olduğu saptanarak klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. GK tedavisinin en önemli ve hayatı tehdit edici yan etkilerinden birisi adrenal yetmezliktir. Egzojen GK'ler, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) eksen üzerine negatif geri beslemeyle baskılanma oluşturarak endojen GK yapımına engel olur. Bu çalışmada farklı nedenlerle sistemik yolla uygulanan GK tedavileri ve hastaların özellikleri karşılaştırılarak, HHA ekseninin iyileşme süresine etkiyen unsurları belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda farklı nedenlerle farmakolojik dozda GK tedavisi almış ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında glukokortikoid ilişkili adrenal yetmezlik açısından yönlendirilen hastalar geriye dönük incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları, tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıcındaki antropometrik ölçümleri, GK tedavi türü, tedavi süresi, kümülatif ve ortalama günlük dozu, fizik muayenede Cushingoid bulguların varlığı incelendi. Çalışmaya dahil edilen 186 hastadan 99'u (%55,5) erkek, 87'si (%45,5) kızdı. Hastaların 19'unun iki (17'si ALL, birisi hematolojik hastalık, birisi solunum yetmezliği tanısıyla), birisinin (nörolojik hastalık tanısıyla) üç farklı zamanda GK tedavisi aldığı toplamda 207 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşlarının ortancası 6,8 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 207 olgunun 168 (%81)'ine MPZ/PDZ, 39 (%19)'una DXM tedavisi uygulanmıştı. Olguların GK tedavi süresi ortalama 52 gündü, günlük GK dozu ortalama 94 mg/m² HC eş değeri idi, HHA eksenini baskılı olduğu süre ortalama 95 gündü. Çalışmamızda tedavi süresi uzun olan olgularda HHA ekseninin iyileşmesi daha uzun sürmüştü, ancak bu ilişki küçüktü ($p=0,051$; $r=0,194$). Bununla birlikte HHA eksenini daha erken iyileşen ve daha geç iyileşen olguların kümülatif GK tedavi dozu ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık (sırasıyla 5420, 6800 mg/m²; $p=0,112$) saptanmadı. Kümülatif doz, tedavi süresiyle doğrudan ilişkili bir parametre olsa da bulgularımız HHA ekseninin iyileşme süresine farmakolojik GK uygulama süresi kadar etkimeydiğini düşündürmekte idi. Çalışmamızda GK türlerinin HHA eksenini baskılanması üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla iki aydan kısa süreyle MPZ/PDZ ve DXM tedavisi kullanan olgular karşılaştırıldı. Tedavi süreleri benzer bu iki gruptan DXM kullananlarda bazal kortizol düzeyleri düşük olmasına karşın HHA ekseninin iyileşme süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,483$). ALL hastası 25 bireyde BFM protokolü gereği önce protokol 1'de PDZ ve daha sonra protokol 2'de DXM kullanan olgular karşılaştırıldı. DXM protokolünde tedavi süresi PDZ protokolüne kıyasla daha kısa olmasına karşın (sırasıyla ortalama 31 ve 37 gün; $p<0,001$), DXM'den sonra HHA ekseninin iyileşme süresi daha uzundu ($p=0,005$). ALL BFM Protokol 1'de PDZ tedavisi kullanırken veya PDZ'den sonra idame HC tedavisi sırasında 6-15 gün arasında değişen sürelerle 5 mg/kg/gün flukonazol kullanan yedi olguyla, aynı protokolü alan ve flukonazol kullanmamış 22 olgu karşılaştırıldığında, flukonazol kullanan olguların HHA ekseninde iyileşme süresinin, kullanmayanlara kıyasla (istatistiksel anlamlılığa yakın) daha uzun sürdüğü saptandı (log rank, $p=0,068$). Çalışmamızda Cushingoid görünümlü olgularda, başka bir deyişle sistemik GK kullanımına ilişkin yan etkilerin daha fazla olduğu olgularda, HHA ekseninin iyileşmesinin daha uzun sürede iyileştiği saptandı ve bu farklılığın etki gücü orta düzeydeydi ($p<0,001$; $r=0,235$). Bazal kortizol düzeyiyle HHA eksenini iyileşme süresi arasında orta-büyük düzeyde, negatif bir korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=-0,410$). Elde ettiğimiz sonuçlar GK tedavisi kullanan olgularda ilk bazal kortizol düzeyinin, birinci basamak değerlendirmede HHA ekseninin iyileşme süresini ön görücü parametrelerden birisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sabah saatlerinde uygulanan düşük doz ACTH testinde bazal ve doruk kortizol düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=0,36$). Çalışmamız, çocukluk çağında GK tedavisinden sonra HHA ekseninin iyileşme süresini inceleyen sayılı çalışmadan birisi olarak literatüre katkı sağlamaktadır. Çocukluk çağında glukokortikoide ikincil adrenal yetmezlik gelişimi, HHA ekseninin iyileşmesine etkiyen unsurların belirlenmesi ve bu klinik tablonun doğasının daha iyi anlaşılabilmesi için randomize, kontrollü, ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Adrenal yetmezlik, Glukokortikoid, İyatrojenik Cushing sendromu, kortizol, ACTH, steroid, ALL

ABSTRACT

ÜNLÜ Miraç, Evaluation of adrenal suppression and affecting factors due to use pharmacological doses of GCs during childhood, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics. Ankara 2023. Glucocorticoids (GCs) are hormones produced in the zona fasciculata region of the adrenal cortex and have been widely used in the treatment of various diseases since the discovery of their anti-inflammatory properties. One of the most important and life-threatening side effects of GC treatment is adrenal insufficiency. Exogenous GCs inhibit the production of endogenous GCs by creating negative feedback suppression on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. In this study, we aimed to identify the factors that influence the recovery time of the HPA axis by comparing the characteristics of patients and systemic GC treatments administered for different reasons. In this retrospective study, we included patients who received pharmacological doses of GC treatment and were referred to the Pediatric Endocrinology Department of Hacettepe University Faculty of Medicine Children's Hospital for adrenal insufficiency related to GCs between January 2017 and December 2020. The diagnoses, age at the onset of treatment, anthropometric measurements at the onset of treatment, type, and duration of GC treatment, cumulative and average daily doses, and the presence of Cushingoid features on physical examination were analyzed for the included patients. Of the 186 patients included in the study, 99 (55.5%) were male and 87 (45.5%) were female. Of the patients, 19 (17 with ALL, one with a hematological disease, and one with a respiratory failure diagnosis) received GC treatment at three different times, thus a total of 207 cases were included in the study. The median age of the cases was 6.8 years. Of the 207 cases included in the study, 168 (81%) received MPZ/PDZ treatment and 39 (19%) received DXM treatment. The median duration of GC treatment was 52 days, the median daily GC dose was 94 mg/m² HC equivalent, and the median duration of HPA axis suppression was 95 days. In our study, the recovery of the HPA axis took longer in cases with a longer duration of treatment, but this relationship was weak ($p=0.051$; $r=0.194$). However, no statistically significant difference was found between the median cumulative GC treatment doses of the cases with the earliest and latest recovery of the HPA axis (5420 and 6800 mg/m², respectively; $p=0.112$). Although cumulative dose is a parameter directly related to the duration of treatment, our findings suggest that the dose of pharmacological GC use does not affect the recovery time of the HPA axis as much as duration. In our study, we also compared cases using MPZ/PDZ and DXM treatment for less than two months to evaluate the effect of GC types on the suppression of the HPA axis. There was no significant difference in the recovery time of the HPA axis between the two groups using GC for similar treatment duration, although basal cortisol levels were lower in the DXM group ($p=0.483$). In 25 ALL patients, cases that used PDZ in Protocol 1 and DXM in Protocol 2 were compared. Despite the shorter treatment duration in the DXM protocol compared to the PDZ protocol (median 31 and 37 days, respectively; $p<0.001$), the recovery time of the HPA axis after DXM was longer ($p=0.005$). Seven cases that used 5 mg/kg/day of fluconazole for periods of 6-15 days during PDZ treatment in Protocol 1 or maintenance HC treatment after PDZ were compared to 22 cases that received the same protocol but did not use fluconazole and it was found that the recovery time of the HPA axis in cases using fluconazole was significantly longer than in those who did not use it (log-rank, $p=0.068$). In our study, it was found that the recovery of the HPA axis in cases with Cushingoid features, that is, cases with striking systemic GC-related side effects, took longer and this difference had a small-to-medium effect size ($p<0.001$; $r=0.235$). A medium-to-large negative correlation was found between basal cortisol level and the recovery time of the HPA axis ($p<0.001$; $r=-0.410$). Our results suggest that the initial basal cortisol level in cases using GC treatment may be a predictive parameter for the recovery time of the HPA axis as a first-level evaluation. Our study found a medium-level positive correlation between basal and peak cortisol levels during the low-dose ACTH test performed in the morning ($p<0.001$; $r=0.36$). As one of the few studies examining the recovery time of the HPA axis after GC treatment in childhood, our study contributes to the literature. Randomized, controlled, prospective studies are required to better understand the nature of this clinical picture and to determine the factors that influence the recovery of the HPA axis in secondary adrenal insufficiency due to glucocorticoids in childhood.

Keywords: Adrenal insufficiency, Glucocorticoids, Iatrogenic Cushing syndrome, cortisol, ACTH, steroid, ALL

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Glukokortikoidler	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HHA) Eksen	2
2.1.3. Glukokortikoid Hormonların Fizyolojik Etkileri	5
2.1.4. Sentetik Glukokortikoidler	7
2.2. Glukokortikoid Kullanımına İkincil Adrenal Yetmezlik	11
2.2.1. Tanım ve Etiyoloji	11
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Patofizyoloji	12
2.2.4. Klinik Bulgu ve Belirtiler	13
2.2.5. Biyokimyasal Tanı	14
2.2.6. Etkiyen Unsurlar	16
2.2.7. İyileşme ve İdame Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Verilerin Toplanması	22
3.2. Çalışma Grubu	22
3.3. Laboratuvar Yöntemleri	24
3.4. İstatistiksel Analizler	24
3.5. Etik Kurul Onayı	25

4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri	26
4.2. Olguların HHA Ekseninin Baskılı Olduğu Süreye Göre Karşılaştırılması	30
4.3. Olguların Cushingoid Görünüm Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	32
4.4. Olguların Glukokortikoid Tedavi Özelliklerinin İyileşme Süresine Etkisinin Karşılaştırılması	35
4.5. ALL Hastalarında Glukokortikoid Tedavilerinin Karşılaştırılması	44
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	68
EK 1. Etik Kurul Onayı	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	: ATP-bağlayan kaset
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALL	: Akut Lenfoblastik Lenfoma
AY	: adrenal yetmezlik
AVP	: arjinin vazopressin
CRH	: kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP	: sitokrom P450
DDACTH	: Düşük doz adrenokortikotropik hormon
DXM	: deksametazon
GIAY	: glukokortikoid kullanımına ikincil gelişen adrenal yetmezlik
GK	: glukokortikoid
GR	: glukokortikoid reseptörü
HC	: hidrokortizon
HHA	: hipotalamo-hipofiz-adrenal
HİS	: hastane enformasyon sistemi
IL	: interlökin
IV	: İntravenöz
IQR	: Çeyreklerarası aralık
MPZ	: metilprednizolon
MK	: mineralokortikoid
MR	: mineralokortiod reseptörü
P-gp	: <i>Permeability-glikoprotein</i>
PDZ	: prednizolon
POMC	: proopiomelanokortin
SDACTH	: Standart doz kısa adrenokortikotropik hormon
SGK	: sentetik glukokortikoid
StAR	: steroidojenik akut regülatuvar protein

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. ACTH ve Kortizolün sirkadiyen ritmi.	4
2.2. Adrenal bezlerden kortizol yapımının düzenlenmesi.	4
2.3. GİAY'de ACTH ve kortizol salgılanması.	21
4.1. Cushingoid görünüme göre HHA ekseninin baskılı olduğu sürenin karşılaştırılması.	34
4.2. MPZ/PDZ alanların olguların kümülatif doza göre sıralanmasıyla birinci ve dördüncü çeyrekteki olguların iyileşme sürelerinin Kaplan-Meier analiziyle değerlendirilmesi.	38
4.3. Kümülatif doz ile HHA eksenini baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği.	39
4.4. Tedavi süresiyle HHA ekseninin baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği.	41
4.5. Bazal kortizol düzeyi ve HHA ekseninin baskılı olduğu süre dağılım grafiği.	42
4.6. Ortalama günlük GK dozu ve bazal kortizol düzeyinin dağılım grafiği.	43
4.7. DDACTH testinde bazal ve doruk kortizol düzeylerinin dağılım grafiği.	43
4.8. BFM protokol 1 ve protokol 2 tedavilerini alan hastaların HHA eksenini baskılı olduğu sürelerin karşılaştırılması.	45
4.9. ALL-BFM 1 protokol tedavisi alan olgular içinden flukonazol tedavisi alanlar ile almayanların HHA eksenini iyileşme sürelerinin karşılaştırılması.	46

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Tedavide glukokortikoidlerin kullanıldığı klinik tablolar.	7
2.2. Sentetik glukokortikoidlerin biyolojik potens ve yarı ömürleri.	9
2.3. Sistemik glukokortikoid tedavisinin önemli yan etkileri.	11
2.4. Adrenal yetmezlik ve iyatrojenik Cushing sendromunun klinik bulgu ve belirtileri.	14
2.5. Glukokortikoid tedavisi özelliklerine göre glukokortikoide ikincil adrenal yetmezlik riskiyle ilgili öneriler.	17
4.1. Çalışma grubu hastalarının genel özellikleri.	27
4.2. Sadece IV GK tedavisi uygulanan olguların genel özellikleri.	28
4.3. Hastaların tanı gruplarına göre tanımlayıcı özellikleri.	29
4.4. HHA ekseninin baskılı olduğu süreye göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekte bulunan olguların karşılaştırılması.	31
4.5. Cushingoid görünümüne göre sınıflandırılan olguların özellikleri.	33
4.6. İki aydan kısa süre PDZ/MPZ ve DXM tedavileri alan olguların özellikleri.	36
4.7. Yalnız MPZ/PDZ kullanan olgularda (n:168) glukokortikoid kümülatif doza göre sıraladığında birinci ve dördüncü çeyrekte bulunan olguların özellikleri.	37
4.8. Yalnız MPZ/PDZ kullanan olgularda (n:168) glukokortikoid tedavi süresine göre sınıflandırılan olguların özellikleri.	40
4.9. Tedavi süresine göre sınıflandırılan olguların iyileşme sürelerinin karşılaştırılması.	40
4.10. ALL hastalarının GK tedavi protokollerinin özelliklerinin karşılaştırılması.	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukokortikoidler (GK), adrenal bezin korteksinde *zona fasciculata* bölgesinde üretilen steroid yapıdaki hormonlardır. GK'lerin özellikle anti inflamatuvar özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte birçok hastalığın tedavisinde faydalı olduğu saptanarak klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. GK tedavisinin en önemli ve hayatı tehdit edici yan etkilerinden birisi adrenal yetmezliktir. Egzojen GK'ler, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) eksen üzerine negatif geri beslemeyle baskılanma oluşturarak endojen GK yapımına engel olur. Baskılanma süresi uzadığında adrenal bezlerde atrofi de gelişebilmektedir. Tedavi kesildikten sonra adrenal bezlerden metabolizmanın gereksinimini karşılayacak yeterli miktarda kortizol salgılamayabilir. Adrenal yetmezlikte, bazal fizyoloji ve stres ilişkili durumlarda *homeostazın* korunması için GK yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır.

GK tedavisine bağlı HHA ekseninde baskılanma, adrenal yetmezlik riski, baskılanmanın kalkması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda HHA eksenini üzerindeki baskılanmayı etkileyeceği düşünülen parametreler (kümülatif GK dozu, tedavi süresi, GK türü, uygulama yolu, hasta özellikleri, vb) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğu yetişkinlerde yürütülmüş olup çocukluk yaş grubunda sınırlı gruplarda az sayıda vakayla yürütülen çoğu geriye dönük veri vardır. Bu çalışmada da farklı nedenlerle sistemik yolla uygulanan GK tedavileri ve hastaların özellikleri karşılaştırılarak, HHA ekseninin iyileşme süresine etkiyen unsurlar incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glukokortikoidler

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Adrenal bezin anatomik yapısı 1500'lü yıllarda Bartolomeo Eustachius tarafından tarif edilmiştir (1). Thomas Addison'un 1855 yılında Addison hastalığının klinik ve otopsi bulgularını tanımladığı öncü çalışmasının ardından 1896 yılında adrenal özüt ilk kez Williams Oster tarafından başarılı bir şekilde Addison hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (2,3). Adrenal özütün tedavi amacıyla kullanıldığı hayvan ve insan deneylerini takiben 1937-1952 yılları arasında Kendall ve Reischtein adrenal bezin korteksinde üretilen steroid yapıdaki hormonları izole ederek yapısal özelliklerini ortaya koymuştur (1). Hensch ve ark. 1949'da daha sonra kortizon olarak isimlendirilecek olan *compound E* uygulanan romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesinin azaldığını göstermiştir (4). Kendall, Reischtein ve Hensch'in adrenal korteks hormonları, yapısı ve biyolojik etkilerine ilişkin çalışmaları 1950 yılında Nobel Tıp/Fizyoloji ödülüne layık bulunmuştur. Adrenal bezin korteksinden salgılanan üç farklı hormondan birisi olan glukokortikoid (GK) hormonlar (kortizol ve kortikosteron) steroid yapıda olup adrenal korteksin *zona fasciculata* bölgesinde üretilmektedir. GK'ler, anti inflamatuvar özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan birisi haline gelmiştir.

2.1.2. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HHA) Eksen

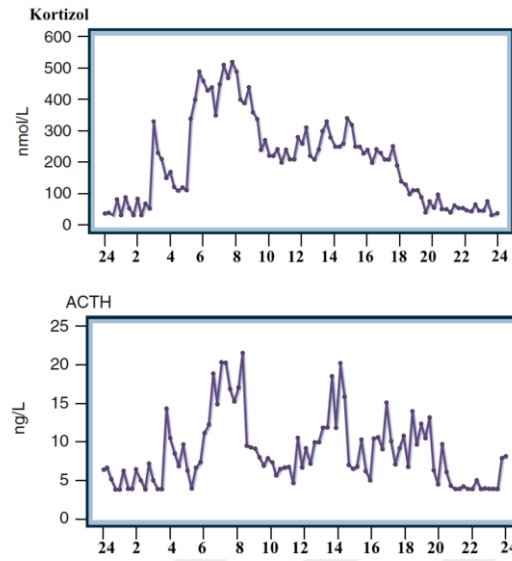
Endojen GK yapım ve salgısı HHA ekseninin kontrolündedir. Bu son derece karmaşık nöroendokrin eksen, endojen ya da egzogen stresli uyaranlara uygun şiddette ve sürede stres yanıtı oluşturmak için otonom sinir sistemiyle sinerji içinde çalışır (1). Hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde bulunan nöronlar, stresle uyarılarak ön hipofizin portal dolaşımına arjinin vazopressin (AVP) ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılar. CRH ve AVP ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerden, adrenokortikotropik hormon (ACTH) yapım ve salınımını uyarır (5). ACTH, ön hipofiz bezinde üretilen öncül peptid hormon olan proopiomelanokortinin (POMC), *prohormon konvertaz* enzimiyle bölünmesiyle oluşur (6). HHA ekseninin

etkinleşmesiyle birlikte serumda düzeyi artan ACTH, adrenal kortekste fizyolojik, morfolojik ve moleküler değişikliklere neden olur. ACTH, adrenal kortekste akut olarak *steroidojenik akut regülatuvar protein (StAR)* aracılığıyla kolesterolün mitokondriyal membrandan geçişini uyarır. Steroid yapımında rol oynayan sitokrom P450 (CYP) enzimleri, *adrenoksin* ve kolesterol yapımında hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A (CoA) redüktaz etkinliği ve kolesterol reseptör sayısında artış ile adrenal bezde hiperplazi ve hipertrofi meydana gelmesi ACTH'nin adrenal korteks üzerine kronik etkilerindendir (7).

Kortizol, stres ilişkili yanıt dışında dinlenme halinde *homeostazın* düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Hipofiz bezinden ACTH'nin pulsatil salgınımına koşut olarak adrenal korteksten dolaşıma sirkadiyen ritimde salgılanır. Sirkayiden ritim, hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdekte bulunan *sirkadiyen ritim jeneratörü* tarafından oluşturulan girdiler ile düzenlenir (8). Serum ACTH ve kortizol düzeyleri, sabah saatlerinde uykudan uyanılan dönemde en yüksektir; gün içinde azalır ve akşam saatlerinde en düşük düzeyine ulaşır (1,5). Sağlıklı bireylerde günlük kortizol üretimi yaklaşık 10 mg/gün olarak ölçülmüştür (9). Fizyolojik kortizol salgısı cinsiyet ile değişkenlik göstermemektedir (10). ACTH ve kortizolün sirkadiyen ritimde salgılanması Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

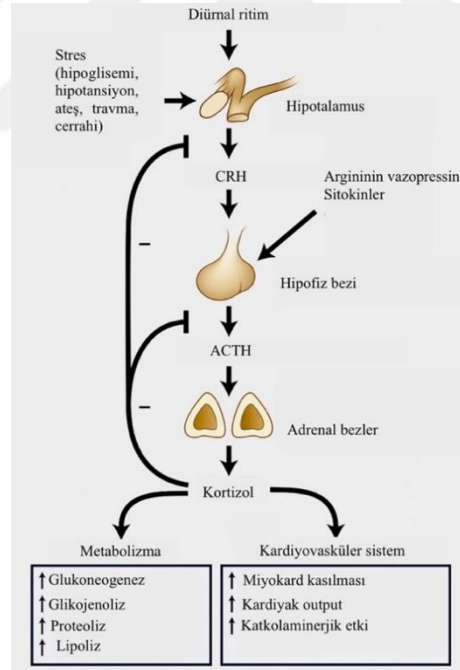
Sirkadiyen ritim dışında endojen ve egzojen stres kortizol yapımında artışa sebep olur. Proinflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) hipofize doğrudan etki ederek veya CRH'nin hipofiz üzerindeki etkisini artırarak ACTH salgısını artırır. Ateş, travma, cerrahi, hipoglisemi, yanığa bağlı yaralanma ve egzersiz gibi fiziksel stres yaratan durumlar ACTH ve kortizol salgısını artırır (1).

HHA eksen, son ürünü olan kortizolün negatif geri besleme etkisiyle denge içinde çalışmaktadır. Kortizol, ön hipofizde POMC transkripsiyonunu, hipotalamusta CRH ve arjinin vazopressin salgınımını baskılar (1,11). Egzojen GK'ler de negatif geri beslemeyle HHA eksenindeki basamakları baskılayarak adrenal bezden kortizol yapımını baskılar (8). Adrenal bezden kortizol salgısının düzenlenmesi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. ACTH ve Kortizolün sirkadiyen ritmi.

Newell-Price JDC. 15 – The Adrenal Cortex. Williams Endocrinology, 14th Edition. :74.



Şekil 2.2. Adrenal bezlerden kortizol yapımının düzenlenmesi.

Newell-Price JDC. 15 – The Adrenal Cortex. Williams Endocrinology, 14th Edition. :74.

2.1.3. Glukokortikoid Hormonların Fizyolojik Etkileri

Kortizolun büyük kısmı dolaşımda transkortin ve kortizol bağlayıcı globüline bağlı olarak ve küçük bir kısmı da serbest şekilde bulunur. GK'ler temel olarak mineralokortikod reseptörü (MR) ve glukokortikoid reseptörü (GR) olarak adlandırılan iki tip reseptör ile etkileşmektedir. MR'nin, kortikosteron, kortizol ve kortizona afinitesi yüksek iken sentetik glukokortikoidlere (SGK) düşük afinite gösterir. MR'ler aldosteronun hedef organlarında daha yüksek oranda ifade edilmekteyken, GR periferik dokularda daha yaygın ifade edilmektedir (12). Distal tübül gibi bazı dokularda kortizolü MR'de inaktif olan kortikosterona dönüştüren 11- β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2'nin etkisiyle, kortizolün MR üzerindeki aktivitesi azaltılır. Bu durum serum kortizol düzeyi yüksek olsa dahi sodyum-potasyum dengesinin birincil düzenleyicisinin aldosteron olduğunu göstermektedir. Cushing sendromu gibi GK'lerin aşırı yükseldiği durumlarda 11- β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 enziminin kapasitesi aşıldığından kortizol MR'ye bağlanarak etki gösterebilir ve hipertansiyon görülebilir (13). Lipofilik yapısı nedeniyle dolaşımda bulunan serbest kortizol kolayca hücre membranını geçer. Kortizolün sitoplazmadaki GR'ye bağlanmasıyla bu reseptörler üzerindeki ısı şok proteinleri (HSP 70 ve HSP 90) ayrılır ve reseptör-ligand kompleksi hücre çekirdeğine yer değiştirir. Bu kompleksin DNA üzerindeki *glucocorticoid response element*'e bağlanmasıyla anti inflamatuvar (IL-10, Anneksin A1) ve düzenleyici proteinler (tirozin aminotransferaz, serin dehidrojenaz, fosfoenol pirüvat karboksilaz) eksprese olur; bu durum transaktivasyon olarak tanımlanmaktadır. GR-ligand kompleksinin doğrudan veya dolaylı olarak transkripsiyon faktörleriyle etkileşimi sonucu proinflamatuvar proteinlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, prostoglandinler, tümör nekrozis faktör) yapımının baskılanması transrepresyon olarak tanımlanmaktadır. Transrepresyon ve transaktivasyon GK'lerin genomik etkileridir. GK'lerin genomik olmayan etkileriyse, yüksek dozlarda biyolojik membranlar üzerine doğrudan, GR ile etkileşimden sonra serbestleşen proteinler aracılığıyla ve organel membranlarına bağlı GR'lere doğrudan etkileridir (14,15). GK'lerin immün sisteme sitokinler aracılığıyla etkisi dışında farklı düzeylerde baskılayıcı etkisi vardır. Periferik dolaşımda bulunan lenfositlerin intravasküler kompartmandan dalak, lenf nodları ve kemik iliğine geçişini uyararak dolaşımdaki lenfosit sayısını düşürür. B ve T lenfosit üzerine doğrudan etkiyle immünglobulin

üretimini baskılar; lenfositlerde sitokin salınımını baskılar ve apoptozisi uyarır. Ayrıca monositlerin makrofaja farklılaşmasını baskılayarak monositlerin fagositoz ve sitotoksik etkinliğini azaltır (14,16).

GK'lerin insan vücudunda birçok sisteme doğrudan veya dolaylı etkisi bulunmaktadır. Kortizol, glukoneogenezi uyararak karaciğerden dolaşıma glukoz geçişini artırır, ayrıca periferik dokularda glukoz kullanımını azaltır, yağ dokusunda lipolizi aktive ederek serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçişini artırır, katekolamin ve glukagon gibi insülin karşıtı hormonların etkinliğini artırır. Özetle GK'ler, protein ve yağ metabolizması üzerine katabolik etkilerinin bir sonucu olarak insülin direncine yol açar ve serum glukoz konsantrasyonunu artırır (17). GK'lerin katabolik etkileri kas, deri ve bağ dokusunda da görülür. Kas dokusunda protein yapımını azaltarak kas atrofisine sebep olur; deri ve bağ dokusunda epidermal hücre bölünmesini, ayrıca kollajen üretimini azaltır (1). Kemiklerde osteoblast sayısı ve işlevleri, ayrıca kollajen yapımını azaltır. GK fazlalığı özellikle aksiyel iskelet sistemini etkileyerek osteopeni ve osteoporoza neden olur (18). GK'lerin büyüme hormonu kodlayan gen transkripsiyonunu *in vitro* olarak uyardığı bilinmekle birlikte GK aşırılığında kas, kemik ve bağ dokusu üzerindeki katabolik etkileri ve IGF-1'in etkinliğini azaltması nedeniyle lineer büyümeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. GK'ler, tiroid stimulan hormon salgısını ve 5' deiyodinaz etkinliğini baskılayarak tiroid eksenine etki eder. GK'ler Gonadotropin serbestleştiren hormonun pulsatil salgısını etkileyerek Folikül stimulan hormon ve Luteinizan hormon salınımını baskılar (1). GK'ler periferik damar direncini arttırarak, sempatik sinir sistemini santral yolla (korteks, hipotalamus ve orta beyindeki GK ve MK aracılığıyla) etkileyerek, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyerek, vazokonstriktör (nöradrenalin, adrenalin) hormonların etkisini arttırarak, prostoglandin yapımında görevli fosfolipaz A2 enziminin yapımını baskılayarak hipertansiyona sebep olur (19).

2.1.4. Sentetik Glukokortikoidler

GK'lerin keşfedilmesinden önce 1900 yılında adrenal özüt verilen astım hastalarının klinik bulgularında iyileşmeler olduğu Solis ve Cohen tarafından bildirilmiştir (20). GK'lerin keşfinden kısa süre sonra dikkat çekici anti inflamatuvar özelliklerinin ortaya konulmasıyla birlikte, bilim endüstrisi tarafından GK'lerin tedavi edici özelliklerini en yüksek düzeye çıkarmak ve yan etkilerini en aza indirmek için çalışmalar yapılmıştır. Böylece GK aktivitesine sahip birçok bileşik üretilmiştir. Sentetik glukokortikoidler (SGK) günümüzde birçok klinik tablonun tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Tedavide glukokortikoidlerin kullanıldığı klinik tablolar.

Endokrin: Yerine koyma tedavisi (Addison hastalığı, hipofizer hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi) Graves orbitopatisi Subakut tiroidit	Solunum: Anjiyoödem/Anafilaksi Astım Sarkoidoz Tüberküloz Obstrüktif havayolu hastalıkları
Gastrointestinal: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Kronik aktif hepatit Organ nakli	Romatoloji: Sistemik lupus eritematozus Poliarterit Temporal arterit Romatoid artrit
Hematoloji: Lösemi ve lenfoma Hemolitik anemi İmmün trombositopenik purpura	Renal: Nefrotik sendrom Vaskülitler Böbrek nakli
Nörolojik: Polimiyalji romatika Miyastenia gravis Serebral ödem	Deri: Dermatit Pemfigus

Sentetik Glukokortikoidlerin Farmakolojik Özellikleri

SGK'ler arasındaki farmakolojik farklılıklar ana steroid çekirdeği ve gruplarındaki yapısal değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu yapısal değişiklikler, GK'lerin biyoyararlanımı (gastrointestinal/parenteral emilim, plazma yarı ömrü, metabolizma) ve glukokortikoid reseptörleri ile etkileşimini belirlemektedir. GK'lerin klinikte tedavi amacıyla uygulandığı dozlar genellikle ampirik olarak türetilmiştir ve hastaların tedaviye yanıtlarında önemli ölçüde değişkenlik görülebilmektedir.

GK'ler oral yolla uygulandığında genellikle iyi emilir ve biyoyararlanımı % 60-100 arasında değişkenlik gösterir. Prednizolon (PDZ) ve hidrokortizon (HC), dolaşımında transkörtin ve albümine bağlanır. Sadece serbest ilaç fraksiyonunun reseptör ile etkileşime girebileceği göz önünde bulundurulduğunda ilacın proteine bağlanma özellikleri farmakodinamik açıdan önemlidir. Örneğin, PDZ ve HC dozları 20 mg üzerine çıktığında transkörtin doygunluğa ulaşır ve serbest ilaç fraksiyonunda önemli ölçüde artış görülür. Lewis ve ark.nın çalışmasında PDZ tedavisi alan hastalarda albümin düşüklüğüyle birlikte yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (21).

İnsan vücudunda muhtemelen her dokuda bulunan insan sitokrom p450 (CYP) enzimleri steroid sentezi ve katabolizmasına etki eder. Bu nedenle CYP enzimlerinin aktivitesini etkileyen durumlar egzojen GK'lerin metabolizmasını etkileyebilir (22). PDZ ve metilprednizolon (MPZ), CYP enzim aktivitesini arttıran ilaçlar (örn. barbitüratlar, karbamazepin, fenitoin, rifampisin) ile birlikte kullanıldığında klirenslerinin arttığı ve yarı ömürlerinin kısaldığı bildirilmiştir (23). MPZ ve deksametazon (DXM), CYP3A4 enzimi inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin) ile birlikte uygulandığında klirensin yavaşladığı ve yarı ömürlerinin uzadığı, PDZ'nin ise bundan genellikle etkilenmediği bildirilmiştir (24,25).

Permeability-glikoprotein (P-gp), toksin ve ksenobiyotiklerin hücre içine girişine engel olan bir tür ATP-bağlayan kaset (ABC) taşıyıcı proteindir (ABCB1); aynı zamanda çoklu ilaç direncine yol açması nedeniyle MDR1 olarak da adlandırılır. Çalışmalar, P-gp'nin ilaç emilimi ve dağılımında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (26). *In vitro* ve *in vivo* hayvan çalışmalarında kortizol, PDZ, MPZ ve DXM'nin, P-gp substratlarından olduğu gösterilmiştir. GK'ler P-gp'yi inhibe eden

ilaçlarla (örn. siklosporin) birlikte uygulandığında farmakodinamik özelliklerinde değişkenlikler gözlenebilmektedir. (27).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada prednizolonun erkeklerde kadınlara kıyasla dağılım hacmi ve klerensin yüksek olduğu belirlenmiştir (28). Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada kadınlarda erkeklere kıyasla MPZ klirensinin daha yüksek olduğu ve dağılım hacminin birbirine benzer olduğu belirlenmiştir (29). GK kullanan hastalarda ileri yaşlarda yan etkilerin sıklık ve ciddiyetinin arttığı bildirilmiştir. Bu durumun MPZ ve PDZ klirensinin yaşlı hastalarda daha yavaş ve yarı ömürlerinin daha uzun olmasıyla açıklanabileceği belirtilmiştir (27).

Klinik uygulamada sık kullanılan GK'lerin görece erişkin hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle derlenen biyolojik etkinlikleri ve organizmadaki yarı ömürleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Sentetik glukokortikoidlerin biyolojik potens ve yarı ömürleri.

Sentetik Glukokortikoidler	Eşdeğer doz (mg)	Anti inflamatuvar etkinlik (hidrokortizona karşılık gelen)	Mineralokortikoid etkinlik (hidrokortizona karşılık gelen)	Yarı ömür (saatler)
Hidrokortizon	20	1	1	8-12
Kortizon Asetat	25	0.8	0.8	8-12
Prednizon	5	4	0.3	12-36
Prednizolon	5	4	0.3	12-36
Triamsolon	4	5	0	12-36
Metilprednizolon	4	5	0.5	12-36
Deksametazon	0.75	30	0	36-72
Betametazon	0.6	25	0	36-72
Fludrokortizon	*	10	250	18-36

Chrousos GP. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: Katzung BG & Trevor AJ (eds) Basic & Clinical Pharmacology 13th Edition, McGraw-Hill Medical, pp. 680-695, 2015

Sentetik Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan SGK'lerin yan etkileri fiziksel görünüşü etkileyen (Cushingoid görünüm) durumlardan hayatı tehdit edici boyuttaki (immünsüpresyon, gastrointestinal kanama, adrenal yetmezlik) klinik tablolara kadar geniş bir spektrumda gözlenmektedir. Sistemik GK tedavisinin önemli yan etkileri Tablo 2.3'de özetlenmiştir. GK'lere maruziyetin artmasıyla yan etkilerin de artması beklenmektedir. Ortalama 6,1 mg/gün dozunda, prednizon tedavisini 6 yıl boyunca kullanan erişkin yaşta Romatoid artrit hastalarında, prednizonun 5 mg/gün üzerinde uzun süreli kullanımı doz bağımlı ciddi yan etki (kemik kırıkları, şiddetli enfeksiyonlar ve gastrointestinal yan etkiler) gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (30). Bir çalışmada, erişkin yaşta 1066 romatoid artrit hastasında yürütülen çalışmada Cushingoid görünüm, ekimoz, ciltte incelme, nefes darlığı, uyku bozuklukları gibi yan etkilerin tedavi dozuyla birlikte doğrusal bir artış gösterdiği; özellikle 7.5 mg/gün'den yüksek PDZ tedavilerinde glokom, depresyon ve hipertansiyon görülme sıklığının arttığı raporlanmıştır (31). Birleşik Devletler'de GK tedavisi kullanan erişkin yaşta 327 452 hastanın dahil edildiği nüfus bazlı kohort çalışmasında 30 günden kısa süreli tedavilerde dahi sepsis, venöz tromboemboli ve kemik kırıkları gibi ciddi yan etkilerin görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (32). Çocukluk çağında 14 günden uzun GK tedavisi kullanan 38 çalışmada 3200 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde 850 hastada yan etki bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık gözlenen yan etkiler kan basıncında artış, HHA eksen baskılanması, kilo kaybı, hiperglisemi, kusma, halsizlik, uyku bozulukları olarak bildirilmiştir (33). Çocukluk çağında GK tedavisinin en önemli yan etkilerinden birisi büyüme geriliğidir. Astım nedeniyle MPZ ve PDZ kullanan çocukluk çağı hastalarında 5 mg/m²/gün prednizon eş değerinden yüksek kullanımlarda büyüme geriliği riskinin arttığı belirtilmiştir (34). Çocukluk çağındaki alerjik hastalıklar nedeniyle GK kullanan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada 45 mg/m²/gün'den yüksek dozda kortizon kullanımında büyüme geriliği riskinin arttığı belirtilmiştir (35).

Tablo 2.3. Sistemik glukokortikoid tedavisinin önemli yan etkileri.

Dermatoloji ve dış görünüş	Nöropsikiyatrik
Ciltte incelme, purpura ve/veya ekimoz	Öfori
Kilo kaybı	Disfori/depresyon
Akne	Uyku bozukluğu
Hirsutizm	Akatizi
Yüzde eritem	Mani/psikoz
Stria	Psödotümör serebri
Oftalmolojik	Gastrointestinal
Katarakt	Gastrit
Göz içi basıncın artışı/glokom	Peptik ülser hastalığı
Ekzoftalmus	Steatohepatit
Kardiyovasküler	Kemik ve kas
Sıvı retansiyonu	Osteoporoz
Hipertansiyon	Avasküler Nekroz
Pretmatür ateroskleroz	Miyopati
Aritmiler	
Metabolik ve endokrin	İmmün sistem/Hematoloji
Hiperglisemi	Enfeksiyon riskinde artış
Hipoalamik-hipofizer-adrenal yetmezlik	Lökositoz

2.2. Glukokortikoid Kullanımına İkincil Adrenal Yetmezlik

2.2.1. Tanım ve Etiyoloji

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksten yeterli miktarda GK salgılanamamasıdır. AY'nin nedenine göre mineralokortikoid (MK) yetmezliği de eşlik edebilir. GK ve MK'ler, enerji ve sıvı-elektrolit homeostazında temel bir rol oynamaktadır; bu nedenle adrenal kriz ya da ciddi adrenal yetmezlik hayatı tehdit edici olabilir. (36,37)

AY'ler başlıca primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer AY, adrenal korteks patolojilerinden kaynaklanan GK ve MK eksikliğini tanımlar. Konjenital adrenal hiperplazi doğuştan görülen bir primer AY'dir, kazanılmış primer AY'ler ise genel olarak *Addison hastalığı* olarak tanımlanmaktadır. Sekonder AY, hipofiz bezinden kortikotropin üretiminin yeterli olmamasına bağlı adrenal bezde işlev kaybını tanımlar, bazı durumlarda hipotalamik işlev bozukluğunu belirtmek için tersiyer AY terimi de kullanılmaktadır (37).

AY'lerin iyatrojenik sebeplerinden birisi de ilaç kullanımıdır. Ketokonazol, mitotan ve etomidat steroidogenezdaki yolları baskılayarak AY'ye sebep olurken

glukokortikoid kullanımına ikincil adrenal yetmezlik (GİAY) santral sistemdeki (HHA eksen) yolakların baskılanması sonucu oluşmaktadır (1).

2.2.2. Epidemiyoloji

GK'ler, anti inflamatuvar etkileri nedeniyle klinikte yaygın biçimde kullanılmaktadır. 2008 yılında Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada yetişkin hastaların %0.8'inin üç ay ve daha fazla süreyle GK kullandığı, 80 yaşından büyük kadın hastalarda bu oranın %3'e kadar arttığı bildirilmiştir (38). Joseph ve ark tarafından yapılan meta-analizde GK tedavisi kullanan erişkin 3166 hastada AY'nin görülme sıklığı ortalama %37.4 (çeyrekler arası aralık [IQR: %13-63]) olarak bulunmuştur (2). Brohersen ve. ark tarafından 74 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde GK tedavisi alan 3753 hastanın 1190'ında (%31) AY saptanmıştır (39). GİAY, iyatrojenik bir tablodur ve ilaç maruziyetinin artmasıyla birlikte prevalansın artması beklenmektedir.

2.2.3. Patofizyoloji

Serum GK düzeyi, hipotalamus ve hipofiz üzerine geri besleme etkisiyle serum glukokortikoid düzeyini dengede tutmaktadır *In vitro* deneylerde, GK'lerin serumda farklı konsantrasyonlarda GR ve MR ile etkileştiği gösterilmiştir; böylece HHA ekseninin geniş bir aralıkta değişen serum konsantrasyonlarında GK'lerin en küçük değişimlerine bile uygun biçimde yanıt verebilmesini sağlamaktadır (40). Farklı yollarla uygulanan ve sistemik dolaşıma geçen GK'ler, HHA eksenini üzerine negatif geri besleme etkisiyle; hipotalamustan CRH yapım ve salınımını, ön hipofizden de ACTH salınımını baskılar. İki hayvan çalışmasında CRH yapımı hasarlı farelerde adrenalektomiden sonra POMC mRNA düzeyinde artış saptanırken ACTH düzeyinde artış gözlenmediği belirtilmiştir (41,42). Bu durumun ACTH salgısının temel olarak CRH'ye bağlı olmasından kaynaklandığı ve GK tedavisinden sonra baskılanan HHA ekseninin iyileşmesinde de CRH salgısının tekrar etkinleşmesinin zorunlu olduğu öne sürülmüştür (8). SGK'lerin ayrıca POMC genindeki negatif promotor bölgeye bağlanarak hipofizer POMC geninin ifade edilmesini de baskıladığı belirlenmiştir (43).

SGK'ler, tedavi süresine koşut HHA eksenine üzerine farklı etkiler oluşturmaktadır. Erken aşamadaki etkiler temelde hipotalamustan CRH salınımını baskılamasından ziyade ön hipofizden GR aracılı ACTH salınımını düzenleyen yolları etkilerken, daha geç dönemde hipotalamo-hipofizer yolların etkilenmesiyle 24 saatlik kortizol yapımı, HHA ekseninin stres uyarısına yanıt verme becerisi ve en sonunda adrenal bezin bazal aktivitesi baskılanır. Uzun dönemde kortikotrop hücrelerde atrofi görülür ve hipofizde Crooke hücrelerinin geliştiği gözlemlenebilir. ACTH'nin serum konsantrasyonunun düşmesiyle ACTH'nin adrenal korteks üzerindeki anti-apoptotik etkisi kaybolur. En sonunda adrenal korteks, kortizol ve androjen üretme işlevini kaybeder ve atrofik hâle gelebilir. Daha önce belirttiğimiz gibi primer AY'de MK eksikliği de gelişebilirken, MK'lerin salgılanması renin-anjiyotensin sistemi tarafından kontrol edildiğinden GİAY'da MK salgılanmasının etkilenmesi beklenmemektedir (44–46).

2.2.4. Klinik Bulgu ve Belirtiler

SGK tedavisi kullanan ve HHA eksenine baskılı hastalarda, ilacın aniden kesilmesi, yerine koyma tedavisinin yetersiz kalması veya stres durumlarında artan GK gereksiniminin karşılanamaması AY bulgularına yol açabilir (37). SGK tedavisi kullanan hastalarda, farmakolojik dozda GK, GK fazlalığı bulgularına yol açar; bu durum İyatrojenik Cushing sendromu olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle hastada bir yandan GK fazlalığına ilişkin bulgular kendini gösterir, diğer yandan GK aniden kesilirse HHA eksenine ve endojen kortizol yapımı baskılandığından AY bulguları ortaya çıkar. İyatrojenik Cushing sendromu ve AY bulguları Tablo 2.4'te özetlenmiştir. Bu hastalar, stresli durumlarda AY'ye girerse hayatı tehdit edebilen adrenal kriz riski taşırlar. Adrenal kriz tablosunda ağır hipotansiyon, hipovolemik şok, bilinç düzeyinde değişiklik, bulantı ve kusma, aşırı halsizlik, laboratuvar incelemelerinde anormallikler (hiponatremi, lenfositoz, eozinofili) görülebilmektedir (44).

Tablo 2.4. Adrenal yetmezlik ve iyatrojenik Cushing sendromunun klinik bulgu ve belirtileri.

Adrenal yetmezlik	İyatrojenik Cushing sendromu
Genel isteksizlik, halsizlik, yorgunluk	Proksimal kas güçsüzlüğü
Baş dönmesi	Kilo alımı, iştah artışı ve santral obezite
Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, iştah kaybı)	Supraklaviküler ve dorsoservikal yağ yastıkçıklarının orantısızlığı
Kilo kaybı	Yüzde pletore
Hipotansiyon	Aydede yüzü görünümü
Baş ağrısı	Ciltte atrofi, kolay morarma
Artralji, miyalji	Akne
Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları	Yara iyileşmesinde gecikme
Ciltte soluk görünüm	Uyku bozukluğu
Büyüme geriliği	Menstrüal düzensizlik
Hipoglisemi, hiponatremi, lenfositoz, eozinofili	İrritabilite, depresyon
	Hipertansiyon
	Büyüme geriliği

2.2.5. Biyokimyasal Tanı

Bazal Kortizol Düzeyleri

HHa eksenindeki sirkadiyen ritme koşt salgılanan kortizol sabah saatlerinde en yüksek düzeylere erişir (5). Bu nedenle GK kullanan hastalarda HHA ekseninin değeriendirilmesi için ilk basamakta sabah 08:00 açlık bazal kortizol düzeyi kullanılabilmektedir. Bazal kortizol düzeyiyle adrenal yetmezliğı sağılıklı bireylerden ayırt eden eşik değeri belirmek amacıyla yapılan çalışmalarda mutlak değeri belirlenememiştir. Struja ve ark. standart tanısal testin standart doz (250 µg) ACTH testi temel aldığı erişkin çalışmasında bazal kortizolün ≤ 100 nmol/L (3,6 µg/dL) ve ≥ 450 nmol/L (16.3 µg/dL) düzeylerini AY için uyarı testi gerekmeksizin tanısal olarak belirlemiştir (47). Montes-Villareal ve ark. tanısal olarak 10 µg ACTH uyarı testini temel aldıkları çalışmada bazal kortizol düzeyinin ≤ 107.6 nmol/L (3.9 µg/dL) olmasının AY'yi ve bazal kortizol ≥ 402.8 nmol/L (14.6 µg/dL) ise HHA ekseninin salim olduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (48). Standart doz kısa ACTH (SDACTH) uyarı testini tanısal temel olarak alan başka bir çalışmada 09.00 bazal kortizol düzeyi ≤ 100 mmol/L (3,6 µg/dL) ve ≥ 500 mmol/L (18,1 µg/dL), sırasıyla AY ve salim eksen için tanısal yönden anlamlı olarak değeriendirilmiştir (49). Çalışmalarda eşik değeri arasındaki bazal kortizol düzeylerinin uyarı testini %100

duyarlılıkla ön görmediği ve HHA ekseninin değerlendirilmesi için dinamik testlerin gerektiği ifade edilmiştir.

Metirapon ve İnsülin Tolerans Testi

Metirapon, 11- β hidroksilaz enzimini baskılayarak kortizol yapımını azaltır. Kortizolün azalması negatif geri besleme etkiyle ACTH salgısında artışa bağlı olarak kortizol öncüllerinde artışa neden olur. Metirapon uygulanmasından sonra ACTH, kortizol ve 11- deoksikortizol düzeyleri ölçülerek değerlendirme yapılır. Bu test hipofizin ACTH rezervini değerlendirmek için en duyarlı testtir. Akut adrenal kriz ve ciddi hipoglisemiye yol açtığı için günümüzde klinik uygulamalardan ziyade daha çok araştırmalar amacıyla kullanılmaktadır (50,51).

İnsülin tolerans testinde, 0.1 IU/kg regüler insülin damar yolundan bolus uygulanarak kan şekeri ve kortizol düzeyleri izlenir. İnsülinin yol açtığı hipoglisemiye yanıt olarak kortizol düzeyinde artış beklenmektedir. ACTH rezervi yeterliyse doruk kortizol 550 nmol/l (19,9 μ g/dL) üzerine çıkar. En önemli yan etkileri hipoglisemiye bağlıdır, özellikle konvülsiyon riski nedeniyle klinikte kullanımı sınırlıdır (50).

ACTH Uyarı Testleri

Günümüzde klinik uygulamada HHA eksenini değerlendirmek için sıklıkla ACTH uyarı testleri kullanılmaktadır. SDACTH uyarı testinde 250 μ g 1-24 ACTH (Synachten®) intravenöz (IV) uygulandıktan sonra 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol düzeyi ölçülerek doruk kortizol düzeyi değerlendirilir. Doruk kortizol düzeyinin >20 μ g/dL durumlar normal yanıtı ifade etmektedir (50). Düşük doz ACTH (DDACTH) uyarı testinde ise 0.5 μ g/m² veya 1 μ g 1-24 ACTH'nin (Synachten®) IV yolla uygulanmasından sonra 10, 20, 30 ve 40. dakikalarda serum kortizol düzeyi için örnekleme yapılır. DDACTH uyarı testinde eşik değer belirlemek için farklı çalışmalar yapılmıştır. Gönç ve ark tarafından çalışmada DDACTH testiyle metirapon testi sonuçları karşılaştırılarak doruk kortizol için eşik değer >19.8 μ g/dL (duyarlılık %100, özgünlük %89) nmol/L) olarak belirlenmiştir (52). Abdu ve ark.'nın insülin tolerans testiyle DDACTH testi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada doruk kortizol eşik değeri 500 nmol/L üzerinde duyarlılık %100, özgünlük %93; 600 nmol/L üzerinde ise duyarlılık %100, özgünlük %80 olarak bulunmuştur (53). Soule ve ark.'ın metirapon

testini temel aldıkları çalışmada DDACTH testinde doruk kortizol düzeyi 600 nmol/L için duyarlılık %83 ve özgüllük %58 bulunmuştur (54). Genel olarak doruk kortizol eşiği yükseldikçe testin özgüllüğü azalmaktadır (50). Literatürde SDACTH ve DDACTH testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. İnhalasyon kullanan astım hastalarında, DDACTH testinin adrenal işlevlerdeki hafif baskılanmayı SDACTH testine kıyasla daha yüksek duyarlılıkla saptadığı bulunmuştur (55). Gönç ve ark.'nın metirapon testini temel alarak yürüttükleri çalışmada DDACTH testinin duyarlılığı ve özgüllüğü SDACTH testinden daha yüksek saptanmıştır (52). Metirapon testinin standart değerlendirildiği başka bir çalışmada SDACTH testinde doruk kortizol düzeyinde yanlış negatif değerlerin fazla sayıda olduğu, SDACTH testinde uygulanan ACTH dozunun suprafizyolojik kortizol yanıtına neden olduğu ve kısmi AY'lerde yanıltıcı olabileceği belirtilmiştir (56). Bu çalışmalarda sonuçların aksine metirapon testinin temel alındığı iki çalışmada, ACTH uyarı testlerinin HHA eksenini değerlendirmek için yeterince duyarlı ve özgün olmadığı öne sürülmüştür (54,57). Tükürük kortizol düzeyinin serum düzeyiyle ilişkili olduğunu bilinmektedir, bir çalışmada DDACTH uyarı testinde serum ve tükürük düzeylerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

2.2.6. Etkiyen Unsurlar

GİAY'da, HHA ekseninin baskılanmasına etkiyen unsurlar üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Broersen ve ark. tarafından GK tedavisi alan hastalarda AY'yi ön görmek ve buna etkiyen unsurları belirlemek amacıyla 74 çalışmadan toplam 3753 hastanın derlendiği meta-analizde GİAY'e mutlak neden olan herhangi GK türü, tedavi süresi, dozu veya uygulama yolu belirlenememiştir (2). AY bulgularının özgün olmaması hatta GK tedavisi gerektiren klinik durumlarla karışabilmesi, GK tedavisiyle birlikte uygulanan bazı ilaçların (CYP3A4 inhibitörleri ve GK reseptör agonistleri) GK metabolizmasını etkileyebilmesinden dolayı GK tedavisi uygulanan hastalarda, laboratuvar tetkikleri yapılmadan AY güvenilir bir şekilde dışlanamamaktadır (9). Bir derlemede, GK tedavisi özelliklerine göre GİAY gelişme riskiyle ilgili öneriler Tablo 2.5'te gösterilmiştir (44).

Tablo 2.5. Glukokortikoid tedavisi özelliklerine göre glukokortikoide ikincil adrenal yetmezlik riskiyle ilgili öneriler.

Risk	Uygulanma yolundan bağımsız	Sistemik	İnhaler
Çok yüksek GİAY riski	Egzojen GK kullanımı öyküsü ve Adrenal kriz öyküsü		
	Egzojen GK kullanımı öyküsü ve Cushingoid görünüm		
Yüksek GİAY riski	Egzojen GK kullanımı öyküsü ve adrenal yetmezlik düşündürülen belirtiler (adrenal kriz ve Cushingoid görünüm hariç)	Günlük PED doz > 5 mg TS > 4 hafta (yetişkin)	Tedavi süresinden bağımsız yüksek dozlarda kullanım
		Günlük PED dozu > 2-3 mg/m ² , TS > 4 hafta	Bir yıldan uzun süre kullanım
	Güçlü CYP3A4 inhibitörü ilaçlar ile birlikte uygulama	Uzun süreli yatışta uygulama	Diğer GK'ler ile birlikte uygulama
Orta GİAY riski	Bir yıldan kısa süredir GK tedavisi kesilmiş ve AY belirtisi olmayan	Günlük PED doz > 5 mg , TS: 2-4 hafta	Orta/düşük dozda 6-12 ay kullanım
		Günlük PED dozu > 2-3 mg/m ² , TS: 2-4 hafta	
		Günlük PED dozu <5 mg (erişkin)	
		Günlük PED dozu < 2-3 mg/m ² (çocuk)	
		Her bir periyodu iki haftadan kısa süren çoklu uygulama	
		Uzun süre gün aşırı tedavi	
Düşük GİAY riski	Bir yıldan uzun süredir GK tedavisi kesilmiş ve AY belirtisi olmayan	Günde tek doz, TS < 2 hafta	Orta/düşük dozda Altı aydan kısa süre
		Pulse tedavi	

GİAY (Glukokortikoid kullanımına ikincil adrenal yetmezlik, PED (Prednizolon eşdeğer doz), TS (tedavi süresi)

Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ, Temmuz 2021; n1380.

Glukokortikoid Türü

Etkinliği daha güçlü olan GK'lerin, HHA eksenini baskılama olasılığı daha yüksektir ve tedaviden sonra eksenin iyileşmesi daha uzun sürer (1,27). Benzer tedavi sürelerinde DXM ve PDZ uygulanan çocukluk çağı ALL hastalarında Salem ve ark.'nın yaptığı çalışmada DXM alan grupta HHA ekseninin iyileşme süresinin PDZ alanlara göre daha uzun sürdüğü tespit edilmişken farklı iki çalışmada ise iki grup arasında eksenin iyileşme süresi yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (59–61).

Tedavi Süresi

Kısa süreli GK tedavilerinden sonra HHA ekseninin daha kısa sürede iyileşmesi beklenmektedir. Pediatrik hastaların incelendiği bir derlemede 10-14 günden kısa GK tedavisi uygulanan hastalarda HHA ekseninin kısa sürede iyileşme eğilimi gösterdiği belirtilmiştir ve GK tedavisi iki haftadan uzun sürenlerde HHA eksenini değerlendirmek gerektiği ileri sürülmüştür (62). Streck ve ark. beş gün boyunca günde iki kez 25 mg/gün PDZ uygulanan hastaların ilaçtan önce SDACTH uyarı testinde doruk kortizol düzeyleriyle ilaç kesildikten beş gün sonraki SDACTH uyarı testi doruk kortizol düzeylerinin benzer olduğunu bildirmiştir (63). En az 25 mg PDZ eş değeri GK tedavisini 5-30 gün boyunca alan hastaların %97'sinde (73/75) adrenal baskılanmanın tedaviden sonra iki hafta içinde kalktığı belirlenmiştir (64). Tedavi süresi 5-29 gün arasında değişen 14 lösemi ve lenfomalı hastanın HHA eksenlerinin GK tedavisi kesildikten sonra 1., 2., 4. ve 7. günlerde değerlendirildiği çalışmada ise eksenin baskılanma süresi, tedavi süresi ve GK dozuyla ilişkili bulunmamıştır (65).

Uzun dönem GK tedavisinin, HHA eksenindeki baskılanmaya ve baskılanma süresine etkisi konusundaki çalışmalar yapılmıştır. Ortalama yedi yıl PDZ tedavisi almış olan yetişkin hastaların dahil olduğu bir çalışmada tedavi süresinin HHA ekseninin baskılanma olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (66). Dev hücreli arterit hastalarında ortalama 17 aylık tedaviden sonra HHA eksenini değerlendirildiğinde, tedavi süresi ile eksenin baskılanma süresi arasında ilişki bildirilmiştir (67). Leong ve ark. tarafından 4-120 ay PDZ tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada da HHA ekseninin baskılanma olasılığıyla tedavi süresi arasında ilişki saptanmıştır (68). Schlagrecker ve ark tarafından farklı nedenlerle bir hafta ile 15 yıl arasında GK

tedavisi alan 279 hastada tedavi süresi ve GK dozuyla CRH testiyle uyarılmış doruk kortizol düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (69). Yukarıdaki çalışmalarla çelişen sonuçlar da bildirilmiştir. Karangizi ve ark. tarafından ortalama 8,7 ay PDZ kullanan nefrotik sendromlu hastalarda HHA eksenini baskılanmasının tedavi süresiyle ön görülemediği bildirilmiştir (70). Başka bir çalışmada farklı nedenlerle GK tedavisi kullanan 103 çocuk hastanın (5-4226 gün aralığında, ortalama 347 gün) değerlendirildiği üçüncü bir çalışmada tedavi süresiyle, tedaviden sonra ortalama 72 gün sonra uygulanan DDACTH testindeki doruk kortizol düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (71). GK tedavi süresiyle HHA ekseninin baskılanma süresi arasında ilişki bulunmamıştır

Uygulama Yolu

GK'lerin oral veya parenteral uygulandığı durumlarda sistemik dolaşımdaki düzeyleri lokal uygulamalara göre daha yüksek olacağından HHA eksenini baskılama olasılıkları daha fazladır. Bir meta-analizde GK'lerin uygulama yollarına göre tedaviden sonra HHA ekseninde baskılanma yüzdesi; oral, inhaler, topikal, nazal yollarda sırasıyla % 48.7, %7.8, %4.7 ve %4.2 saptanmıştır (39). Astım hastalarında oral PDZ tedavisini kullananlarda HHA eksenini baskılanmasının inhaler tedavilere kıyasla daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. (72). Literatürde IV ve oral yoldan uygulamanın karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Vurallı ve ark. tarafından IV yolla yüksek doz MPZ ve PDZ tedavisi alan 26 hastada HHA eksenini baskılanmadığı bildirilmiştir, bu durumun ilacın IV yolla uygulandığında oluşan farmakodinamik ve farmakokinetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür (73).

Tedavi Dozu

Literatürde genellikle GK dozuyla adrenal baskılanmanın ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte adrenal baskılanma oluşturan mutlak bir eşik doz belirlenememiştir. Ortalama yedi yıl boyunca PDZ kullanan erişkin hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi dozu arttıkça HHA ekseninin baskılanma olasılığının arttığı belirtilmiştir (66). Dev hücreli arterit tanısıyla PDZ tedavisi alan hastalarda kümülatif dozun artmasıyla birlikte HHA eksenini baskılanma riski daha

yüksek belirlenmiştir (67). Polimiyalji romatika ve dev hücreli arterit tanısıyla ortalama 24 ay PDZ tedavisi alan hastaların adrenal işlevleriyle tedavi bitiminden önceki üç ayda aldıkları kümülatif doz arasında korelasyon saptanmıştır (74). İntrakranyal kitle nedeniyle DXM tedavisi alan hastalarda HHA ekseninde baskılanma olasılığıyla tedavi dozu arasında korelasyon saptandığı belirtilmiştir (75). Bu çalışmaların yanı sıra tedavi dozunun HHA ekseninde baskılanmayla ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (76,77).

Cushingoid Görünüm

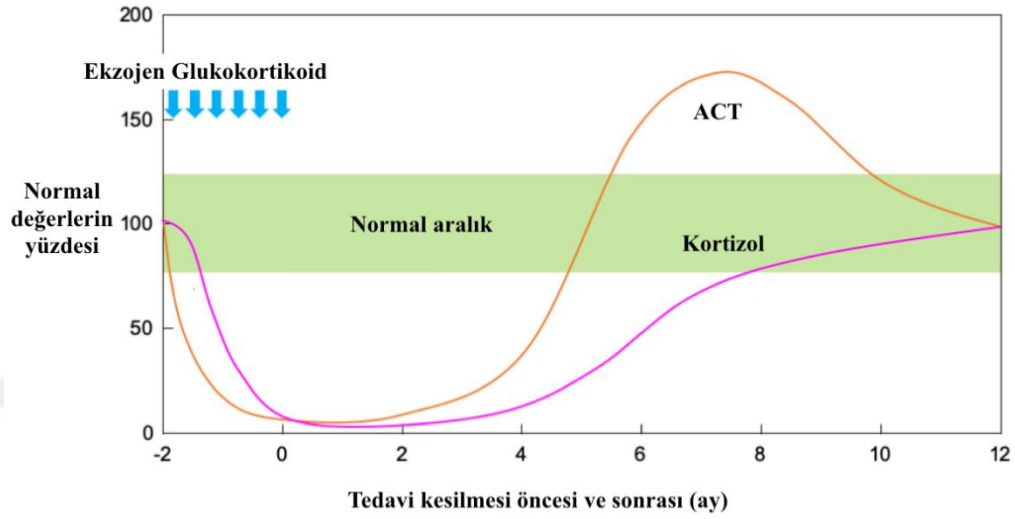
Cushingoid görünümün gelişimi sıklıkla GK tedavi süresi ve dozuyla ilişkilidir ve dolaylı olarak GK fazlalığının göstergesidir (78,79). Egzojen GK tedavisi alan 64 hastanın ACTH uyarı testiyle değerlendirildiği çalışmada, Cushingoid görünümü olanların olmayanlara kıyasla HHA ekseninde baskılanma riski yüksek saptanmıştır (80). IgA nefropatisi nedeniyle GK tedavisi alan hastalardan Cushingoid görünümü olanlarda GİAY'nin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (81). Bununla birlikte başka bir çalışmada tedaviden sonra Cushingoid görünüm varlığının HHA eksenindeki baskılanma süresiyle ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (82).

2.2.7. İyileşme ve İdame Tedavi

GİAY'de ACTH ve kortizol salgısı baskılanmış durumdadır. İyileşme döneminde kortizolden önce ACTH salgısında artış olur ve kortizol normal salınımına dönene dek artmaya devam eder. Kortizol düzeyinin normale gelmesinin ardından ACTH salgısı azalarak normale döner. Şekil 2.3'de GİAY'da HHA ekseninin iyileşmesi sırasında ACTH ve kortizol salgısının grafiği gösterilmiştir.

Çocuklarda günlük kortizol üretiminin 8-10 mg/m²/gün olduğu bilinmektedir (83,84). GİAY'de endojen kortizol düşüklüğünü karşılamak amacıyla fizyolojik dozda (8-10 mg/m²/gün) HC'nin günde üç veya dört doza bölünmüş olarak verilmesi önerilmektedir (85). Stres yaratan durumlarda ise *homeostazın* korunabilmesi için kortizol gereksinimi artar. Hafif ve orta düzeyde stres yaratan yüksek ateş, küçük travma, dental işlemler, vb ise fizyolojik dozun üç katı veya 50 mg/m²/gün HC uygulanması önerilmektedir. Kusma durumunda eksik dozların tekrar edilmesi ve oral alımın iyi olmaması durumunda acil servise başvurulması ve tedavinin parenteral yolla

uygulanması önerilmektedir (37,86). Sepsis ve majör cerahi gibi ağır stres durumlarında ise 100 mg/m²/gün HC'nin sürekli olarak veya dörde bölünmüş şekilde altı saatte bir uygulanması önerilmektedir (87)



Şekil 2.3. GİAY'de ACTH ve kortizol salgılanması.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda farklı nedenlerle farmakolojik dozda GK tedavisi almış ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında GİAY açısından yönlendirilen hastalar geriye dönük incelenmiştir.

3.1. Verilerin Toplanması

Hastane enformasyon sistemi (HİS) taranarak anamnez ve yandal notlarında “sekonder adrenal yetmezlik”, “ikincil adrenal yetmezlik”, “steroid sekonder adrenal yetmezlik” ibaresi geçen; sistem tanısı, ICD kodu E.27, E27.3, E27.4, E27.8 E27.9, E.35.1 olan ve DDACTH uyarı testi uygulanan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Farmakolojik dozda GK tedavisi özelliklerinin (GK türü, uygulama yolu, tedavi süresi, GK dozu) dosyada eksiksiz şekilde kaydedilmiş olması
- Farmakolojik dozda GK tedavisinin sadece IV veya oral yolla uygulanmış olması
- Farmakolojik GK tedavisinde metilprednizolon, prednizolon veya deksametazon uygulanmış olması
- İdame dozda GK alırken stres nedeniyle doz artırımı dışında farmakolojik dozda GK kullanmasını gerektiren klinik durum olmaması
- HHA ekseninin salim olarak değerlendirildiği son muayene ile önceki muayene başvurusu arasında en fazla 180 gün olması
- İntrakranyal radyoterapi almamış olması
- Hipofiz veya hipotalamusta lezyon olmaması
- Steroidogenez yolağındaki enzimleri direkt olarak baskılayan ilaç tedavisi almamış olması

Çalışmamızda 2017 Ocak ve Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran 1368 hasta HİS tanı kodu ve DDACTH testleri kullanılarak tarandı. 1368 hastanın 427'sinin öyküsünde GK tedavisi aldığı belirlendi. Bu 427 hastadan 130'u GK tedavi notlarında eksikler olması veya tedavi kesildikten sonra idame dozda GK alırken tekrar farmakolojik dozda GK tedavisi uygulanması, 51'i takiplerine devam etmemesi, 21'i son muayeneyle bir önceki muayene arasında 180 günden fazla zaman geçmesi, 14'ü intrakranyal radyoterapi alması, dördü izlemde exitus olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları, tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıcındaki ve sonundaki antropometrik ölçümler, GK tedavi türü, tedavi süresi, kümülatif ve ortalama günlük doz, fizik muayenede Cushingoid bulguların varlığı, laboratuvar sonuçları dosyadan incelenerek kaydedildi. Fizik muayenede aydede yüzü, buffalo hörgücü, mor renkli stria, hirsutizm, yüzde pletore var olduğu kaydedilen olgular Cushingoid görünüm olarak değerlendirildi.

Hastaların farmakolojik dozda GK kullandıkları süre, tedavi başlangıcından idame dozda GK'ye (5-10 mg/m²/gün HC eş değeri) azaltılana kadar geçen süre olarak kabul edildi. GK'lerin azaltma planları değerlendiren klinisyenler tarafından belirlenmişti ve standart bir protokol uygulanmamıştı. Olguların farmakolojik dozdan fizyolojik doza azaltılmasına kadar geçen süre 0-119 gün arasında değişmekte idi. MPZ ve PDZ'nin benzer yarı ömür ve anti-inflamatuvar etkileri olması nedeniyle, bu iki GK'yi kullananlar aynı tür GK grubunda sınıflandırıldı. Çalışmada 1 mg DXM 30 mg HC, 1 mg MPZ/PDZ 4 mg HC eş değeri olarak kabul edildi ve HC eş değeri dozlar hesaplanırken bu değerler kullanıldı (88). Olguların GK dozları mg/m² HC eş değeri olarak hesaplandı, kaydedildi ve karşılaştırmalar HC eşdeğeri olarak yapıldı. Olguların kullandıkları GK dozları HİS'ten taranarak elde edildi. Olguların farmakolojik dozda aldıkları toplam GK dozu, kümülatif doz olarak tanımlandı. Kümülatif dozun, farmakolojik dozda tedavi alınan güne bölünmesiyle günlük ortalama doz hesaplandı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. VKİ, z skoru CDC tarafından önerilen $Z = [(VKİ \text{ ölçümü}/M)^L - 1]/LS$ formülü kullanılarak hesaplandı. (L, M ve S değerleri yaş ve cinsiyete göre CDC 2000 eğrilerinden elde edilen değerler kullanılarak hesaplandı) (89,90).

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Hastaların tedaviden sonra ilk bazal kortizol ve ACTH düzeyi, uygulanan DDACTH testlerinin hepsinin zirve kortizol düzeyleri kaydedildi. Bazal kortizol ve ACTH düzeyleri sabah saat 08.00-10.00 arasında son alınan GK dozundan 24 saat sonra, açlık durumunda alınmıştı. ACTH örneği alındıktan sonra laboratuvara gidene dek buz üzerinde konulmuş idi. DDACTH uyarı testinde hastaya damar yolu açıldığı sırada venöz kan örnekleme yapıldıktan sonra 250 µg aköz Synacten® ampül 250 ml serum fizyolojik içine eklendiğinde oluşan karışımdan 1 ml (1 µg) verildikten sonra 20., 30., ve 40., dakikalarda alınan örnekler analiz edilmişti. Serum kortizol düzeyleri paramanyetik partikül kemiluminesan immün ölçüm ile Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Biyokimya Laboratuvarlarında, Unicel DxI 800 otoanalizöründe (Beckman Coulter, Inc., CA, ABD) tayin edilmiş idi. 6 µg/dL, 24 µg/dL ve 38.4 µg/dL konsantrasyonda total presizyon sırasıyla %7.9, 6.0 ve %6.4 idi. Endojen ve ekzojen steroidler içinde prednizolon ile çapraz reaksiyon %23.9 dir, ancak sentetik inhale glukokortikoidler için veri yokmuş. Buz üzerinde gelen ACTH örnekler hemen santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve ilk 2 saat içinde ölçümler yapılmış idi. Plazma ACTH düzeyleri IMMULITE 2000 (Siemens, Healthcare Diagnostics, Inc, USA) kullanılarak immünoimetrik yöntem ile tayin edilmiş idi. Total impresizyon %4.1-6.0 arasındaydı. İlk bazal kortizol, farmakolojik dozda GK tedavisi kesilmesi planlandıktan sonra ilk kez ölçülen kortizol düzeyi olarak tanımlandı. Bazal serum kortizol düzeyi >15 µg/dL ve DDACTH testinde doruk kortizol düzeyi >19,8 µg/dL sonuçlanan hastaların HHA eksenini sağlıklı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda DDACTH testinde doruk kortizol düzeyi >18 µg/dL olduktan sonra HHA eksenini baskısının kalktığı düşünülerek idame tedavisi kesilen ve stres sırasında GK kullanması önerilen olgularda, HHA eksenini doruk kortizol düzeyi 19,8 µg/dL'nin üzerine çıkmamış olsa dahi sağlıklı olarak değerlendirildi (52).

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 26.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca [çeyrekler arası aralık] ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları

(normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov testleri ve değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerleri değerlendirilerek incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği Levene testi ile incelendi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında Student t testi, sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi için de etki büyüklüğü hesaplanması için z değerinden yararlanıldı. İki'den fazla grubun sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında tek yönlü ANOVA sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılık bulunması durumunda farklılığı yaratan grup Bonferroni düzeltmesiyle belirlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Korelasyon katsayılarının yorumlanmasında Gignac ve Szodorai'nin çalışmasından yararlanıldı (91). Sayısal değişkenler karşılaştırılırken aykırı değerler "Tukey fence" kullanılarak belirlendi. HHA ekseninin iyileşme süresine etkiyen parametrelerin değerlendirmesi amacıyla Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Sağ kalım sürelerinin analizinde log rank testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından bu çalışma değerlendirilmiş ve çalışmanın yapılmasına onay verilmiştir (Proje No: GO 21/1286, Karar No: 2021/20-52) (EK-1).

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 186 hastadan 99'u (%55,5) erkek, 87'si (%45,5) kızdı. Hastaların 19'unun iki (17'si ALL, birri hematolojik hastalık, biri solunum yetmezliği tanısıyla), birinin (nörolojik hastalık tanısıyla) üç farklı zamanda GK tedavisi aldığı toplamda 207 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşlarının ortancası 6,8 ve ortalaması 7,7 yıldır. Bu 207 olgudan 168'i yalnızca oral, 30'u yalnızca IV, dokuzu IV ile birlikte oral yolla GK tedavisi almıştı. Çalışmaya dahil edilen 207 olgunun 168 (%81)'ine MPZ/PDZ, 39 (%19)'una DXM tedavisi uygulanmıştı.

Olguların 72'si romatolojik hastalık, 30'u nörolojik hastalık, 27'si ALL-BFM1 protokolü, 25'i ALL-BFM 2 protokolü, 15'i hematolojik hastalık, 12'si immünolojik hastalık, 10'u onkolojik hastalık nedeniyle GK tedavisi almıştı. Tanı gruplarından diğer olarak sınıflandırılan olguların ikisi travmaya ikincil fasiyal paralizisi, biri travmaya ikincil brakiyal plexus ödemi, biri alopesi areata ve biri de toksoplazma retinitini nedeniyle GK tedavisi almıştı. Günlük ortalama GK dozu ortanca 94 mg/m² HC eş değeri idi. HHA ekseninin baskılı olduğu süre ortalama 145±161 gündü, 145 günde olguların %65'inde (135/207) HHA eksenini iyileşmiş idi. Olguların %21'inde (44/207) HHA eksenini bir aydan önce ve %73'ünde (151/207) altı aydan önce iyileşmiş saptandı.

Olguların 191'inde tedaviden sonra antropometrik ölçümleri kaydedilmişti. Bu 191 olgunun tedaviden önce ve sonra VKİ z skoru ortalamaları sırasıyla -0,07± 1,42 ve +0,43±1,3'tü, iki ölçüm arasında eşleştirilmiş t testiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Tüm olguların genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Sadece IV tedavi uygulanan olguların genel özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Olguların tedavi süresi ortanca 52 gündü. ALL tedavi protokolü dahilinde GK kullanan olgularda tedavi süresi 29 – 78 gün, romatolojik hastalık nedeniyle GK kullanan olgularda 10 – 1100 gün, nörolojik hastalık nedeniyle GK kullanan olgularda 8 – 560 gün arasında idi. Olguların tanı gruplarına göre genel özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubu hastalarının genel özellikleri.

	Olgu Sayısı	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca	Çeyrekler arası aralık (IQR)	En yüksek - En düşük
Yaş, yıl	207	7,72 (4,98)	6,8	16	0,1 – 17,8
VKİ, z-skoru (tedaviden önce)	207	-0,11 (1,42)	-0,2	1,8	-4,2 – +3,4
VKİ, z-skoru (tedaviden sonra)	191	0,43 (1,3)	0,5	1	-3,6 – +3,5
VYA, m²	207	0,97 (0,44)	0,85	0,68	0,24 – 2,44
Farmakolojik dozda GK kullanım süresi (tedavi süresi), gün	207	125 (176)	52	90	8 – 1100
Kümülatif doz*, mg/m²	207	8373 (8239)	6814	5530	600 – 67200
Günlük doz*, mg/m²/gün	207	112 (79)	94	116	12 – 613
HHa ekseninin baskılı olduğu süre, gün	207	145 (161)	95	161	0 – 785
İlk bazal kortizol, µg/dL	206**	4,39 (4,35)	4,99	7,27	0 – 18.54

* Hidrokortizon eş değeri

** Bir hastanın ilk bazal kortizol düzeyi yoktu.

Tablo 4.2. Sadece IV GK tedavisi uygulanan olguların genel özellikleri.

	Olgu Sayısı	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca	Çeyrekler arası aralık (IQR)	En yüksek - En düşük
Yaş, yıl	30	6,1 (5,71)	4,3	11,6	0,1 – 17,3
VKİ, z-skoru (tedaviden önce)	30	-0,26 (1,72)	-0,2	2,02	-4,1 – +3,4
VYA, m²	30	0,86 (0,53)	0,78	1,04	0,25 – 1,94
Farmakolojik dozda GK kullanım süresi (tedavi süresi), gün	30	29,2 (20,4)	23,5	23,25	8 – 86
Kümülatif doz*, mg/m²	30	3969 (2601)	3100	2638	1320 – 10590
Ortalama günlük doz*, mg/m²/gün	30	156 (71)	137,5	81	38 – 314
HHA ekseninin baskılı olduğu süre, gün	30	102 (145)	56	178	0 – 664
İlk bazal kortizol, µg/dL	29	5,61 (3,84)	5,63	6,4	0,29 – 12,85
Cinsiyet					
Erkek	30		16		
Kız			14		
Glukokotikoid türü					
MPZ/PDZ	30		19		
DXM			11		
Cushingoid görünüm[†]					
Var	26 [†]		0		
Yok			26		

* Hidrokortizon eş değeri

** Bir hastanın ilk bazal kortizol düzeyi yoktu.

† Olguların 26'sında Cushingoid görünüm kaydedilmişti.

Tablo 4.3. Hastaların tanı gruplarına göre tanımlayıcı özelliklikleri.

	ALL BFM-1	ALL BFM-2	Romatolojik hastalık	Kardiyolojik hastalık	İmmünolojik hastalık	Onkolojik hastalık	Nörolojik hastalık	Solunum yetmezliği	Henatolojik hastalık	Diğer
Olgu sayısı (kız)	27 (9)	25 (12)	72 (37)	4 (1)	12 (6)	10 (4)	30 (18)	7 (3)	15 (6)	5 (1)
Tedavi başlangıç yaşı, yıl, ortanca (aralık)	6 (1,1 – 15,9)	4,8 (1,8 – 16,5)	6,9 (0,3 – 17,8)	9,1 (6,8 – 10,2)	6,2 (0,4 – 15,4)	8,3 (0,13 – 15,4)	9,1 (0,1 – 17,4)	2,9 (0,1 – 12,1)	3 (0,8 – 15,1)	12,5 (7,9 – 15,5)
VKİ, z skoru (tedaviden önce), ortanca (aralık)	0,2 (-2,3 – +1,5)	0,6 (-2,4 – +2,8)	0,05 (-2,3 – +2,5)	-0,6 (-2,2 – +2,4)	-0,1 (-1,8 – +1,2)	-0,2 (-2,8 – 2,3)	-0,2 (-4,2 – 1,4)	-1,3 (-4 – +3,4)	0,3 (-2,6 – +1,8)	1,4 (-0,4 – +1,6)
VYA, m ² ortanca (aralık)	0,87 (0,44 – 2,03)	0,77 (0,53 – 1,95)	0,84 (0,28 – 1,94)	0,86 (0,85 – 1,64)	0,84 (0,31 – 1,56)	0,98 (0,24 – 2,44)	1,02 (0,53 – 1,77)	0,72 (0,25 – 0,91)	0,80 (0,4 – 1,81)	1,58 (1,03 – 1,72)
Glukokortikoid türü, MPZ/PDZ (DXM)	27 (0)	0 (25)	72 (0)	4 (0)	12 (0)	8 (2)	23 (7)	6 (1)	12 (3)	4 (1)
Uygulama yolu, oral (IV)**	27 (0)	25 (0)	68 (2)	3 (1)	6 (3)	8 (1)	17 (12)	4 (3)	8 (5)	2 (3)
Tedavi süresi, gün, ortanca (aralık)	43,3 (34 – 75)	41 (29 – 78)	113,5 (10 – 1100)	40,5 (27-62)	67,5 (18 – 121)	39,75 (32 – 233)	50 (8 – 560)	61 (23 – 377)	64 (8 – 431)	26 (19 – 259)
Günlük tedavi dozu*, mg/m ² , ortanca (aralık)	180 (128 – 233)	169 (98 – 261)	48,5 (12 – 217)	75 (64 – 131)	99,5 (53 – 227)	80 (43 – 613)	95 (23 – 240)	70 (43 – 180)	94 (42 – 338)	81 (50 – 240)
Kümülatif tedavi dozu*, mg/m ² , ortanca (aralık)	7374 (5276– 10336)	7100 (4600 – 10700)	5495 (600 – 45692)	3357 (2768 – 4096)	5723 (2128 – 15447)	7724 (1584 – 47215)	4515 (7604 – 12043)	7789 (2530 – 16348)	8178 (2100 – 21769)	4560 (2118 – 12244)
HHA eksenli baskılı olduğu süre, gün, ortanca (aralık)	59 (1 – 123)	116 (1 – 767)	98,5 (0 – 699)	143,5 (38 – 245)	201 (2 – 696)	126 (1 – 474)	93 (0 – 744)	228 (24 – 664)	90 (1 – 785)	49 (1 – 351)
Cushingoid görünüm varlığı (yüzde)	12/18 (%66)	14/22 (%63)	10/69 (%14)	0/4	6/11 (%54)	3/10 (%30)	5/29 (%17)	1/5 (%20)	5/14 (%35)	0/4
İlk bazal kortizol, µg/dL ortanca (aralık)	2,32 (0,17 – 17,4)	0,58 (0,06 – 17,26)	6,48 (0,24 – 14,28)	1,47 (0,19 – 7,62)	0,52 (0 – 4,62)	3,23 (0,07 – 10,46)	7,18 (0,01 – 18,54)	3,32 (1,7 – 10,38)	1,92 (0,4 – 9,04)	10,84 (6,88 – 10,84)

*Hidrokortizon eş değeri

**Olguların bazıları hem IV ve hem de oral tedavi kullanmış idi.

4.2. Olguların HHA Ekseninin Baskılı Olduğu Süreye Göre Karşılaştırılması

Olguların HHA ekseninin baskılı olduğu sürenin ortanca değeri 95 gündü ve çeyrekler arası aralık değerleri 35 ile 169 gün idi. HHA ekseninin baskılı olduğu süreye göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekte yer alan olguların özellikleri Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır. İki grup arasında Cushingoid görünüm sıklığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p=0,005$) ancak saptanan bu farklılığın etkisi ($\phi=0,309$) orta düzeydi. İlk bazal kortizol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi ($r=0,589$) yüksekti. Dördüncü çeyrekteki olguların GK tedavi süresi birinci çeyrektekilere göre istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde uzun saptandı ($p=0,051$) ve saptanan bu farklılığın etkisi ($r=0,194$) küçüktü. Buna karşılık gerek kümülatif gerekse de günlük HC eşdeğeri GK dozları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$; Tablo 4.4).

Tablo 4.4. HHA ekseninin baskılı olduğu süreye göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekte bulunan olguların karşılaştırılması.

	Birinci çeyrek	Dördüncü çeyrek	P	Etki büyüklüğü
Olgu sayısı	50	51		
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	6,5 (9,4)	6,2 (9,1)	0,539	0,061
Cinsiyet				
Erkek	22 (%44)	24 (%47)	0,913 [†]	0,031
Kız	28 (%56)	27 (%53)		
VYA, m², ortanca (IQR)	0,82 (0,86)	0,83 (0,72)	0,757	0,031
VKI, z-skoru (tedaviden önce), ortalama (IQR)	-0,13 (1,8)	+0,04 (2,3)	0,572 ^{**}	0,113
Uygulama yolu^{††}				
Oral	36 (%72)	42 (%87)	0,098 [†]	0,257
IV	14 (%28)	7 (%13)		
Steroid türü				
MPZ/PDZ	40 (%80)	42 (%84)	0,962 [†]	0,03
DXM	10 (%20)	9 (%16)		
Cushingoid görünüm				
Var	6 (%12,5)	19 (%40)	0,005[†]	0,309
Yok	42 (%87,5)	29 (%60)		
Tedavi süresi, gün, ortanca (IQR)	46,5 (89,5)	67 (151)	0,051	0,194
Kümülatif tedavi dozu *, mg/m², ortanca (IQR)	5420 (5632)	6800 (8254)	0,112	0,158
Ortalama günlük tedavi dozu *, mg/m²/gün, ortanca (IQR)	83 (130,75)	73 (69)	0,302	0,103
İlk bazal kortizol, µg/dL, ortanca (IQR)	8,25 (6,12)	1,81 (4,6)	<000,1	0,589
HHA eksenini baskılı olduğu süre, ortanca (IQR)	3,5 (22)	289 (250)	<000,1	0,863

Gruplar arası karşılaştırmada Mann-U Whitney testi uygulandı.

*Hidrokortizon eş değeri

**Student T testi uygulandı (veriler normal dağılıma uyduğu için).

[†] Ki kare testi uygulandı.

^{††}Olguların bazıları hem IV ve hem de oral tedavi kullanmış idi, karşılaştırma sadece IV ve sadece oral tedavi alanlar arasında yapıldı.

4.3. Olguların Cushingoid Görünüm Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen 207 olgunun 186'sında GK tedavisi sonunda ilk fizik muayenede Cushingoid görünüm olup olmadığı kayıt edilmişti. Bu olguların 52'sinde (%30.5) Cushingoid görünüm vardı ve 98'inde (%69.5) Cushingoid görünüm yoktu. Cushingoid görünüme göre gruplandırılan olguların özellikleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Cushingoid görünümü olan olguların kümülatif ve günlük GK tedavi dozu Cushingoid görünümü olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi (sırasıyla $r=0,258$; $0,249$) orta düzeydi. Cushingoid görünümü olan olguların bazal kortizol düzeyleri olmayanlara kıyasla düşük saptandı ($p<0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi ($r=0,364$) orta-büyük düzeydi. Cushingoid görünümü olan olguların HHA ekseninin iyileşme süresi, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi ($0,235$) orta düzeydi. Cushingoid görünümü olanlar ile olmayan olgularda, tedaviden önce ve tedaviden sonraki VKİ z skoru farkı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$) ve saptanan bu farklılığın etkisi ($0,195$) küçük-orta düzeydi. Her iki grubun HHA eksenini baskılayan süreleri Kaplan Meier analiziyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (log rank testi $p=0,004$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.5. Cushingoid görünüme göre sınıflandırılan olguların özellikleri.

Cushingoid görünüm	Var	Yok	p	Etki büyüklüğü
Olgu sayısı	56	130		
Yaş, yıl, ortalanca (IQR)	5,1 (5,5)	7 (8,8)	0,156	0,104
Cinsiyet Erkek Kız	29 (%51) 27 (%49)	67 (%51) 63 (%49)	>0,975**	0,002
VYA, m ² , ortalanca (IQR)	0,78 (0,62)	0,87 (0,78)	0,353	0,068
VKİ, z skoru (tedaviden önce), ortalanca (IQR)	+0,4 (1,87)	-0,2 (1,7)	0,029	0,143
VKİ, z skoru (tedaviden sonra), ortalanca (IQR)	+0,9 (1,6) [†]	+0,2 (1,6) ^{††}	<0,001	0,304
Tedaviden önce ve sonra VKİ z skoru farkı, ortalanca (IQR)	0,55 (1,1) [†]	0,2 (0,75) ^{††}	0,011	0,195
Steroid türü MPZ/PDZ DXM	41 (%73) 15 (%27)	109 (%84) 21 (%16)	0,139**	0,123
Uygulama yolu ^{†††} Oral IV	51 (%100) 0	101(%79,5) 26 (%21,5)	0,001**	0,294
Tedavi süresi, gün, ortalanca (IQR)	61,5 (85)	58 (121)	0,582	0,040
Kümülatif doz*, mg/m ² , ortalanca (IQR)	7637 (2478)	5269 (7016)	<0,001	0,258
Ortalama günlük tedavi dozu*, mg/m ² /gün, ortalanca (IQR)	129 (117)	71 (89)	<0,001	0,249
HHA eksen baskılı olduğu süre, gün, ortalanca (IQR)	139 (161)	88 (154)	0,001	0,235
Bazal kortizol, µg/dL, ortalanca (IQR)	1,06 (4,13)	6,18 (6,9)	<0,001	0,364

Gruplar arası karşılaştırmada Mann-U Whitney testi uygulandı.

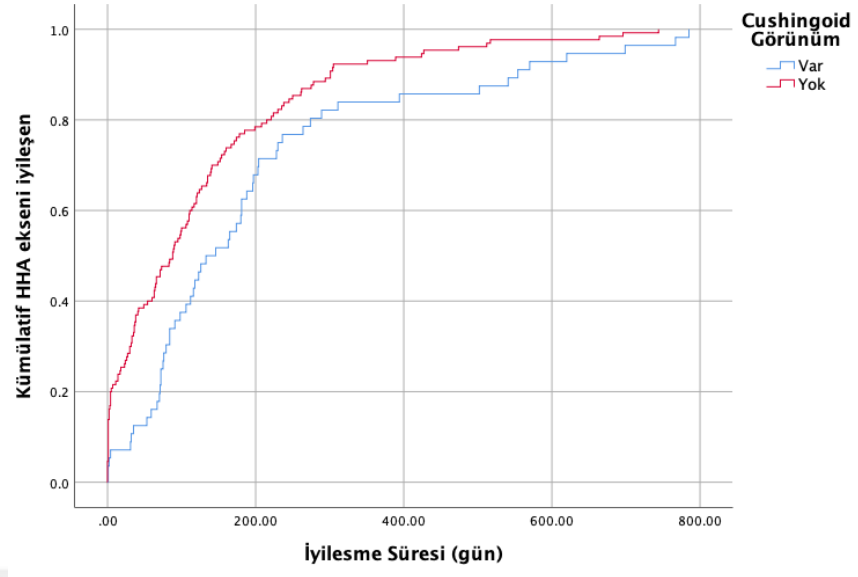
*Hidrokortizon eşdeğeri

**Ki kare testi uygulandı.

[†] İki olguda tedaviden sonra ölçümler kaydedilmediği için 54 olgu değerlendirildi.

^{††} On üç olguda tedaviden sonra ölçümler kaydedilmediği için 117 olgu değerlendirildi.

^{†††} Olguların bazıları hem IV ve hem de oral tedavi kullanmış idi, karşılaştırma sadece IV ve sadece oral tedavi alanlar arasında yapıldı.



Şekil 4.1. Cushingoid görünüme göre HHA ekseninin baskılı olduğu sürenin karşılaştırılması.

4.4. Olguların Glukokortikoid Tedavi Özelliklerinin İyileşme Süresine Etkisinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen hastalar PDZ/MPZ veya DXM tedavisi kullanmıştı. DXM tedavisi alan hastaların tedavi süresi PDZ/MPZ alanlara kıyasla kısaydı (sırasıyla ortalama 39 ve 145 gün). Bu nedenle farklı güçteki GK'lerin kullanılmasının iyileşme süresine etkisi olup olmadığını incelemek amacıyla iki aydan kısa süre tedavi kullanan hastalar karşılaştırıldı. Her iki grupta ortanca tedavi süreleri benzer iken HHA ekseninin baskılı olduğu süre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. DXM alan hastaların kümülatif ve günlük tedavi dozu PDZ/MPZ alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,014$ ve $p<0,001$). DXM tedavisi alan hastalarda bazal kortizol düzeyleri PDZ/MPZ tedavisi alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,046$). İki aydan kısa süre MPZ/PDZ ve DXM tedavisi alan hastaların özellikleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. İki aydan kısa süre PDZ/MPZ ve DXM tedavileri alan olguların özellikleri.

	PDZ/MPZ	DXM	P
Olgu sayısı	76	34	
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	6,8 (8,3)	6,3 (9)	0,776
Cinsiyet			
Erkek	48 (%63)	17 (%50)	0,277**
Kız	28 (%27)	17 (%50)	
Uygulama yolu^{††}			
Oral	56 (%76)	24 (%71)	0,660
IV	18 (%24)	10 (%29)	
VYA, m² ortanca (IQR)	0,85 (0,59)	0,84 (0,76)	0,778
VKİ, z-skoru (tedaviden önce), ortalama (IQR)	-0,21 (1,84)	+0,55 (1,65)	0,009[†]
Cushingoid görünüm			
Var	15 (%24)	12 (%39)	0,208**
Yok	48 (%76)	19 (%61)	
Tedavi süresi, gün, ortanca (IQR)	37,5 (18,5)	37,5 (15)	0,683
Kümülatif tedavi dozu*, mg/m², ortanca (IQR)	3972 (5022)	6850 (2880)	0,014
Ortalama günlük tedavi dozu*, mg/m²/gün, ortanca (IQR)	127 (110)	172 (41)	<0,001
HHA eksen baskılı olduğu süre, gün, ortanca (IQR)	71 (108,5)	87 (137)	0,483
Bazal kortizol, µg/dL, ortanca (IQR)	2,97 (5,87)	0,96 (8,06)	0,046

Gruplar arası karşılaştırmada Mann-U Whitney testi uygulandı.

*Hidrokortizon eş değeri

**Ki kare testi uygulandı.

[†]Student T testi uygulandı (veriler normal dağılıma uyduğu için).

^{††}Olguların bazıları hem IV ve hem de oral tedavi kullanmış idi, karşılaştırma sadece IV ve sadece oral tedavi alanlar arasında yapıldı.

Yalnız MPZ/PDZ tedavisi uygulanan 168 olguda, kümülatif GK dozları (HC eşdeğeri) ortancası 6589 mg/m²/gün idi ve çeyrekler arası aralık değerleri 3421 ile 9935 gün mg/m²/gün idi. Olgular kümülatif GK dozuna göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekte yer alan olguların özellikleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. İki grup arasında Cushingoid görünüm varlığı ve tedavi süresinde istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p=0,017 ve p<0,001). Ancak iki grup arasında günlük ortalama doz ve HHA ekseninin baskılı olduğu sürede istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,86 ve p=0,094). Her iki grubun HHA eksen iyileşme süreleri Kaplan Meier analiziyle

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (log rank testi $p=0,141$) (Şekil 4.2).

Tablo 4.7. Yalnız MPZ/PDZ kullanan olgularda (n:168) glukokortikoid kümülatif doza göre sıraladığında birinci ve dördüncü çeyrekte bulunan olguların özellikleri.

	Birinci çeyrek	Dördüncü çeyrek	p
Olgu sayısı	42	42	
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	7,65 (7,65)	7 (10,75)	0,522
Cinsiyet			
Erkek	22 (%52)	22 (%52)	>0,999 [†]
Kız	20 (%48)	20 (%48)	
VYA, m² ortanca (IQR)	0,91 (0,77)	0,82 (0,81)	0,220
VKİ, z-skoru (tedaviden önce), ortalama (IQR)	-0,28 (2,34)	-0,41 (1,92)	0,701 ^{**}
Uygulama yolu^{††}			
Oral	29 (%69)	39 (%100)	<0,001 [†]
IV	13 (%31)	0	
Cushingoid görünüm			
Var	2 (%5)	11 (%28)	0,017[†]
Yok	37 (%95)	29 (%72)	
Tedavi süresi, gün, ortanca (IQR)	33 (40)	334 (300)	<0,001
Kümülatif tedavi dozu*, mg/m², ortanca (IQR)	2118 (1350)	17709 (9532)	<0,001
Ortalama günlük tedavi dozu*, mg/m²/gün, ortanca (IQR)	57,5 (44)	58,5 (68,5)	0,861
HHA eksen baskılı süre, gün, ortanca (IQR)	101 (188,8)	151,5 (169)	0,094
İlk bazal kortizol, µg/dL, ortalama (IQR)	6,18 (5,25)	6,66 (7,13)	0,902 ^{**}

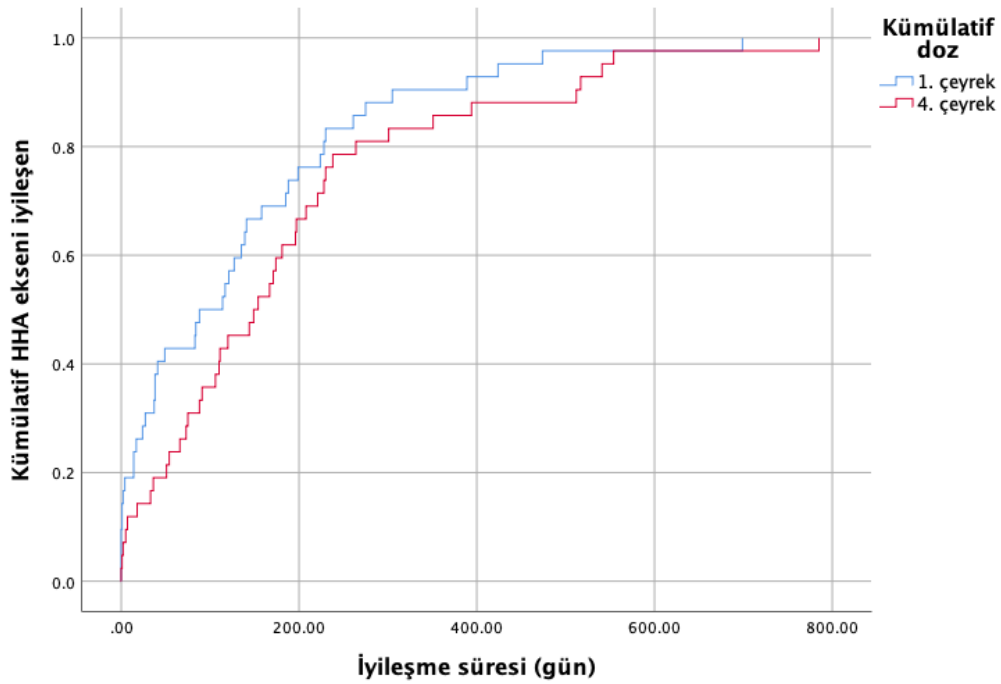
Gruplar arası karşılaştırmada Mann-U Whitney testi uygulandı.

*Hidrokortizon eş değeri

**Student T testi uygulandı (veriler normal dağılıma uyduğu için).

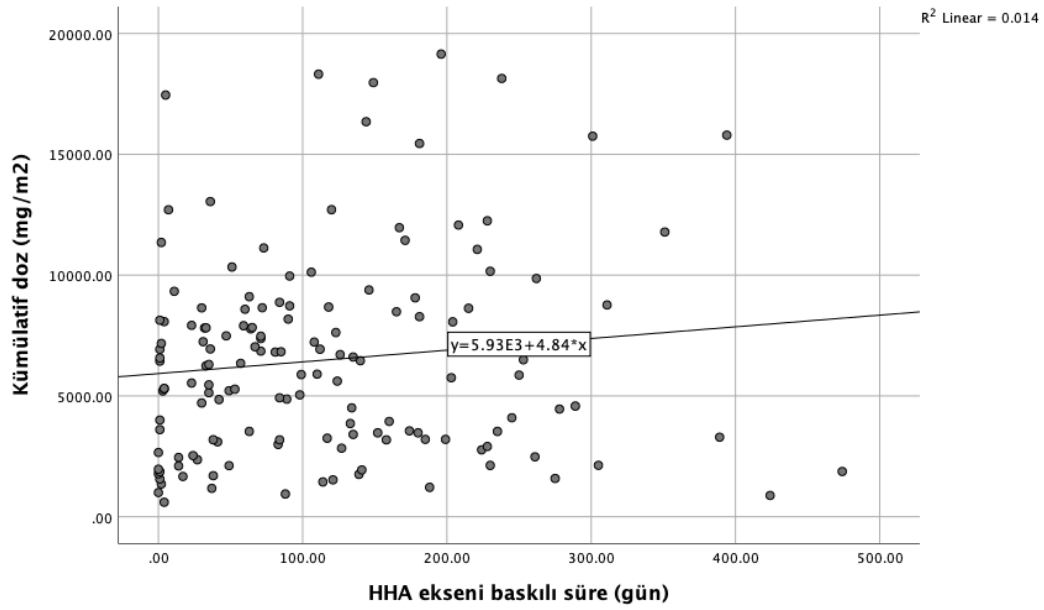
[†] Ki kare testi uygulandı.

^{††}Olguların bazıları hem IV ve hem de oral tedavi kullanmış idi, karşılaştırma sadece IV ve sadece oral tedavi alanlar arasında yapıldı.



Şekil 4.2. MPZ/PDZ alanların olguların kümülatif doza göre sıralanmasıyla birinci ve dördüncü çeyrekteki olguların iyileşme sürelerinin Kaplan-Meier analiziyle değerlendirilmesi.

Kümülatif tedavi dozu ile HHA ekseninin baskılı olduğu süre arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla MPZ/PDZ kullanılan olgular içinden aykırı değerler çıkarıldıktan sonra Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Aykırı değerler çıkarıldıktan sonra kalan 144 olguda kümülatif doz ile HHA eksenini baskılı olduğu süre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,118$). Şekil 4.3'te kümülatif doz ile HHA eksenini baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kümülatif doz ile HHA eksenı baskılı olduğu sürenin dağılım grafiğı.

Çalışma grubunda yalnız MPZ/PDZ tedavisi uygulanan 168 hasta tedavi süresine göre gruplandırılarak (2; 2-6 ay ve 6 aydan uzun) incelendi. Tablo 4.8’de hastaların GK tedavi süresine göre özellikleri gösterilmişti. Bu gruplar arasında HHA ekseninin baskılı olduğu süreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,029$) (Tablo 4.9). Bu farkın etki büyüklüğü Eta kare (η^2) = 0,042 olduğu, toplam varyansın %4,2’sinin tedavi süresi tarafından açıklandığını ve düşük-ortalama bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu istatistiksel anlamlı farklılığın tedavi süresi iki ayın altında olanlarla altı ayın üstünde olanların birbirinden farklılaşmasından kaynaklandığı belirlenmiştir ($p=0,009$).

Tablo 4.8. Yalnız MPZ/PDZ kullanan olgularda (n:168) glukokortikoid tedavi süresine göre sınıflandırılan olguların özellikleri.

	<2 ay	2 – 6 ay	>6 ay	p
Olgu sayısı	76	52	40	
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	6,8 (8,3)	7,5 (8,8)	7,5 (11,3)	0,888
Cinsiyet				
Erkek	48 (%63)	23 (%44)	20 (%50)	0,091
Kız	28 (%37)	29 (%56)	20 (%50)	
VYA, m², ortanca (IQR)	0,85 (0,59)	0,98 (0,79)	0,81 (0,73)	0,986
VKİ, z-skoru (tedaviden önce), ortalama (IQR)	-0,36 (2,2)	-0,01 (1,6)	-0,41 (1,9)	0,139**
Cushingoid görünüm				
Var	15 (%24)	17 (%35)	9 (%23)	0,315
Yok	49 (%76)	32 (%65)	31 (%40)	
Tedavi süresi, gün, ortanca (IQR)	37,5 (19)	83 (50)	363 (212)	<0,001
Kümülatif tedavi dozu*, mg/m², ortanca (IQR)	3972 (5022)	6052 (5075)	16094 (11437)	<0,001
Ortalama günlük tedavi dozu*, mg/m²/gün, ortanca (IQR)	127 (110)	63 (44)	38 (29)	<0,001
HHA eksen baskılı süre, gün, ortanca (IQR)	71 (109)	117 (172)	146 (165)	0,029
İlk bazal kortizol, µg/dL, ortanca (IQR)	2,97 (5,87)	6,37 (7,9)	6,88 (5,57)	0,075

Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi uygulandı.

*Hidrokortizon eşdeğeri

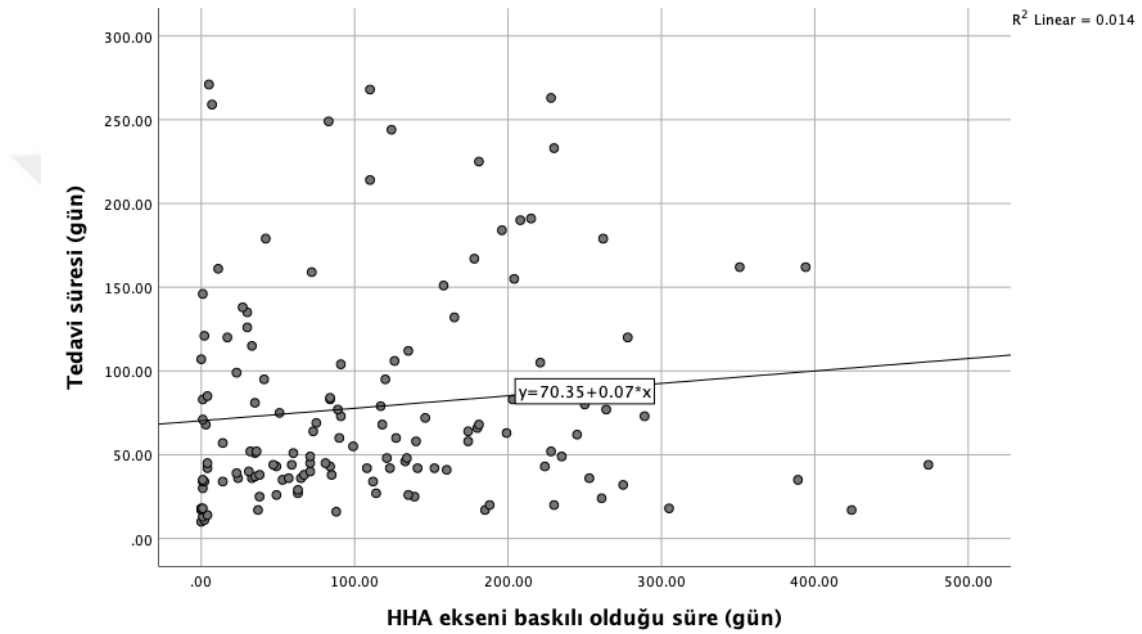
**Tek yönlü ANOVA uygulandı (veriler normal dağılıma uyduğu için).

Tablo 4.9. Tedavi süresine göre sınıflandırılan olguların iyileşme sürelerinin karşılaştırılması.

Tedavi süresi	N	Sıralama Ortalaması	Ki kare	p
< 2 ay	76	74,5	7,055	0,029
2 – 6 ay	52	87,91		
< 6 ay	40	99,06		

Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi uygulandı.

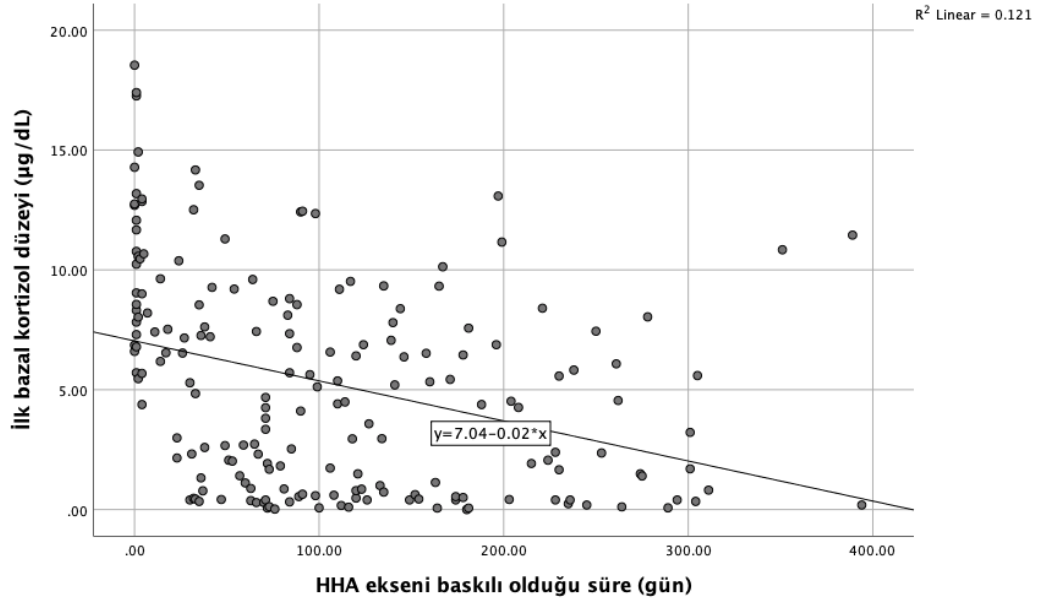
Tedavi süresiyle HHA ekseninin baskılı olduğu süre arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla MPZ/PDZ kullanılan olgular içinden aykırı değerler çıkarıldıktan sonra Spearman korelasyon analizi uygulandı. Aykırı değerler çıkarıldıktan sonra kalan 136 olguda tedavi süresi ile HHA eksenini baskılı olduğu süre arasındaki ilişki pozitif ve hafif düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,042$; $r=0,175$). Şekil 4.4'te tedavi süresi ile HHA eksenini baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği gösterilmiştir.



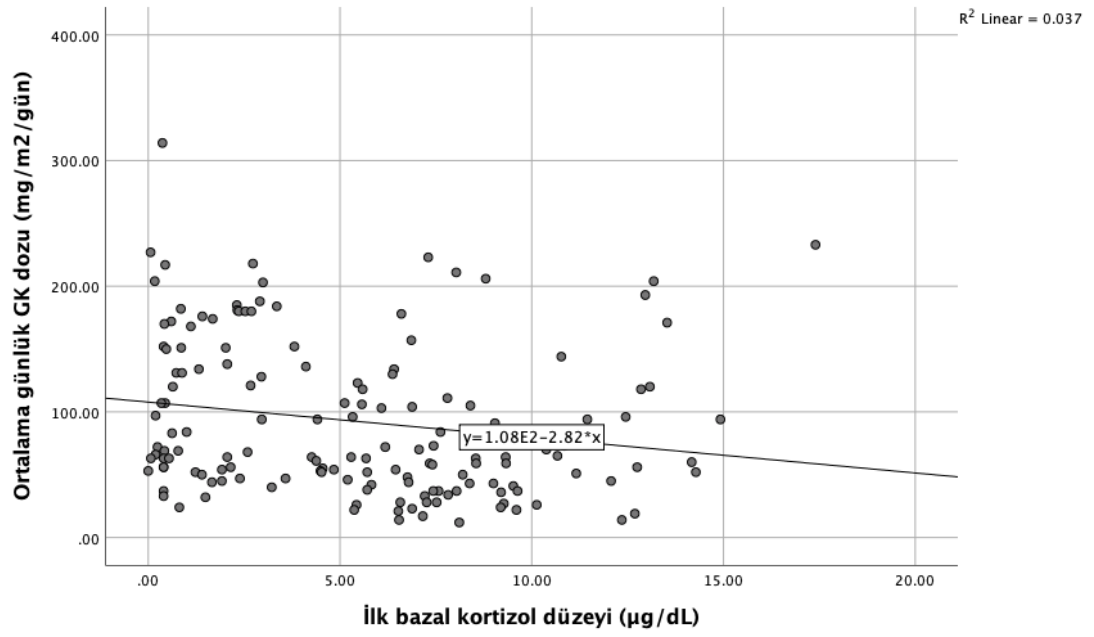
Şekil 4.4. Tedavi süresiyle HHA eksenini baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği.

GK tedavisinden sonra ölçülen ilk bazal kortizol düzeyiyle HHA ekseninin iyileşme süresi arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla aykırı değerler çıkarıldıktan sonra Spearman korelasyon analizi uygulandı. Aykırı değerler çıkarıldıktan sonra kalan 190 olguda ilk bazal kortizol düzeyi ile HHA eksenini baskılı olduğu süre arasında orta-büyük düzeyde, negatif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$; $r=-0,410$). İlk bazal kortizol düzeyi ve HHA ekseninin baskılı olduğu sürenin dağılım grafiği Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Çalışmamızda sadece MPZ/PDZ uygulanan hastalarda, aykırı değerler çıkarıldıktan sonra değerlendirilen 153 olguda bazal kortizol düzeyiyle ortalama günlük GK dozu arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,003$; $r=-0,24$) saptanmıştır, olguların dağılım grafiği Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Çalışmamızda sabah

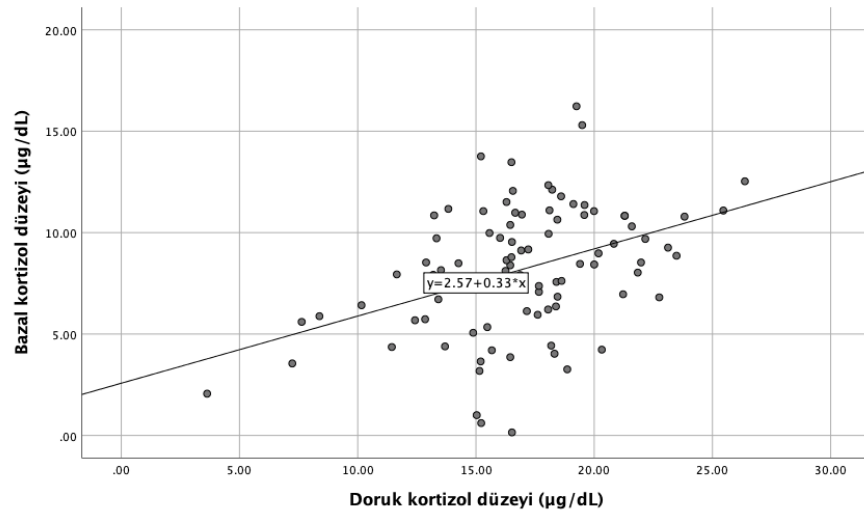
08.00-10.00 aralığında uygulanan 87 DDACTH testinde, testin bazal kortizol ve doruk kortizol düzeyleri arasında orta-büyük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=0,36$). Şekil 4.7’de bazal ve doruk kortizol düzeylerinin dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Bazal kortizol düzeyi ve HHA ekseninin baskılı olduğu süre dağılım grafiği.



Şekil 4.6. Ortalama günlük GK dozu ve bazal kortizol düzeyinin dağılım grafiği.



Şekil 4.7. DDACTH testinde bazal ve doruk kortizol düzeylerinin dağılım grafiği.

4.5. ALL Hastalarında Glukokortikoid Tedavilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamız dahilinde ALL IC-BFM 2009 protokolünde hafif ve düşük risk olarak değerlendirilen 25 hastanın Protokol 1’de PDZ ve Protokol 2’de DXM tedavisinden sonra HHA eksenindeki baskılanma süresi karşılaştırıldı. Tablo 4.10’da hastaların tedavi protokolleri ve özellikleri gösterilmiştir. İki protokol karşılaştırıldığında Protokol 2’de DXM tedavisi alan hastalarda HHA ekseninin baskılı olduğu süre PDZ’den sonra eksenin baskılanma süresine göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p=0,01$). Her iki tedavi ile HHA ekseninin baskılı olduğu süreler Kaplan Meier analiziyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (log rank testi $p=0,005$) (Şekil 4.8).

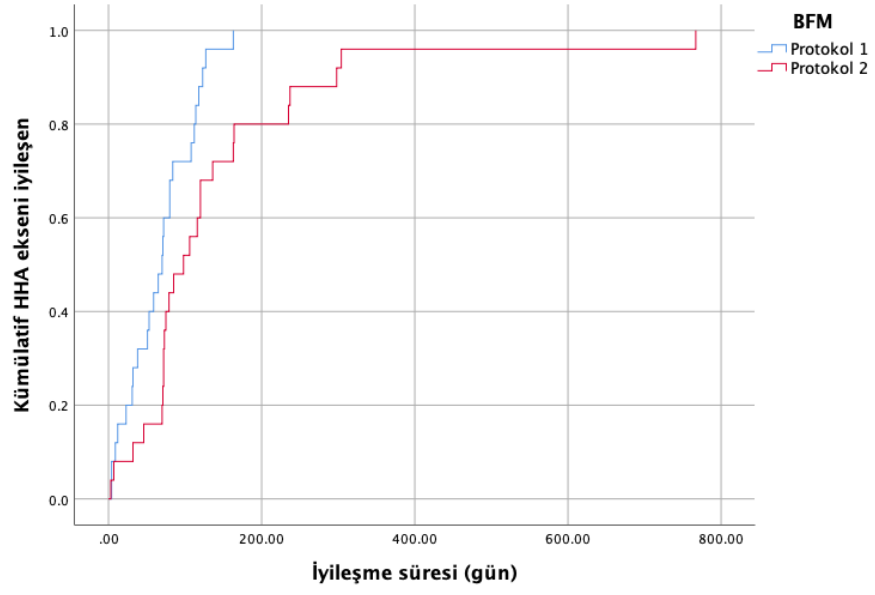
Tablo 4.10. ALL hastalarının GK tedavi protokollerinin özelliklerinin karşılaştırılması.

	BFM Protokol 1	BFM Protokol 2	p
Olgu sayısı	25	25	
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	4,3 (11,1)	4,8 (11,1)	<0,001
VYA, m², ortanca (IQR)	0,73 (0,84)	0,76 (0,85)	<0,001
VKİ, z-skoru (tedavi öncesi), ortalama (IQR)	-0,04 (2,4)	+0,43 (1,5)	0,059 [†]
Tedavi süresi, gün, ortanca (IQR)	37 (4)	31 (5,5)	<0,001
Tedavi dozundan idame doza düşme süresi, ortalama, gün	6 (9)	10 (12,5)	0,033[†]
Kümülatif doz*, mg/m², ortalama (IQR)	7439 (839)	7000 (1165)	0,141 [†]
Ortalama günlük doz*, mg/m²/gün, ortalama (IQR)	195 (24)	227 (52)	0,003[†]
HHA eksen baskılı süre, gün, ortanca (IQR)	70 (78,5)	98 (92)	0,005
Bazal kortizol, µg/dL, ortanca (IQR)	1,71 (2,96)	0,96 (3,41)	0,214

Gruplar normal Wilcoxon testiyle karşılaştırıldı.

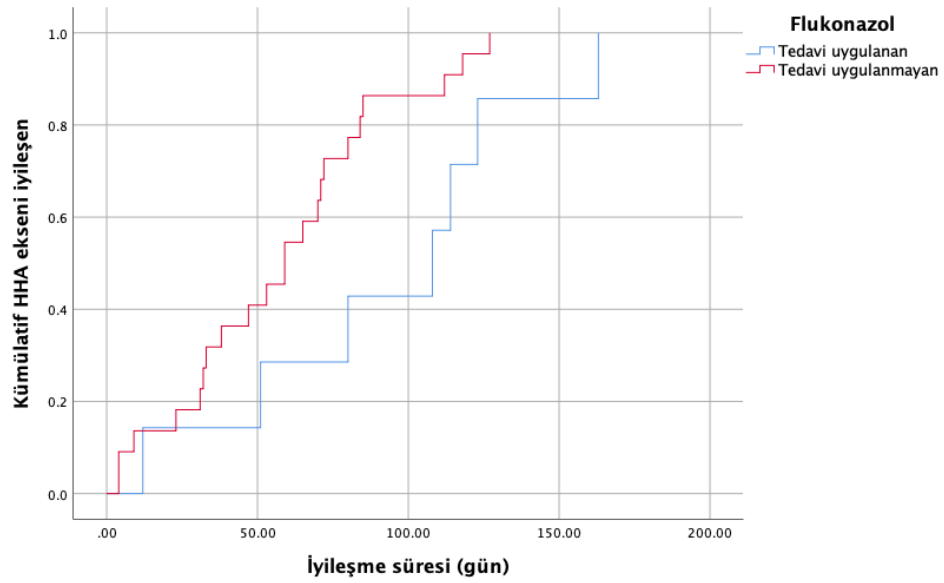
[†]Eşleştirilmiş T testi uygulandı (veriler normal dağılıma uyduğu için).

*Hidrokortizon eşdeğeri



Şekil 4.8. BFM protokol 1 ve protokol 2 tedavilerini alan hastaların HHA eksen i baskılı olduğu sürelerin karşılaştırılması.

Çalışmamızda ALL BFM Protokol 1’de PDZ tedavisi almaktayken veya tedavi kesildikten sonra idame HC tedavisi alırken 6-15 gün arasında 5 mg/kg/gün flukonazol tedavisi alan yedi olguyla flukonazol tedavisi almayan 22 olgu Kaplan Meier analiziyle karşılaştırıldı. Flukonazol tedavisi alan hastaların HHA eksenini iyileşme süresi, flukonazol almayanlara kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın şekilde uzun saptandı (log rank testi $p=0,068$). İki grubun Kaplan Meier eğrileri Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. ALL-BFM 1 protokol tedavisi alan olgular içinden flukonazol tedavisi alanlar ile almayanların HHA eksenini iyileşme sürelerinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, GK tedavisine ikincil gelişen adrenal baskılanma ve baskılanma süresine etkiyeceğini düşündüğümüz parametreleri belirlemek amacıyla olguları retrospektif olarak inceledik. Çalışmamıza farklı tanılarla GK tedavisi uygulanan 207 olgu dahil edildi. Olguların tedavi süreleri ortalama 52 gün, HHA ekseninin baskılı olduğu süre ortalama 95 gündü; HHA ekseninin en uzun baskılı olduğu süre 785 gün olarak kaydedilmişti. Literatürde farklı uygulamalarda GK tedavisini değişik sürelerle kullanan çocuklarda HHA eksenindeki baskılanmaya ilişkin veriler oldukça değişkendir. Çocukluk çağında farklı tanılarla ortalama 374 gün GK tedavisi uygulanan 103 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada tedaviden ortalama dört ay sonra uygulanan düşük doz ACTH testinde (doruk kortizol eşik değeri=18,1 µg/dL) hastaların %42'sinde HHA eksenini baskılı olarak saptanmıştır ve bir hastanın 1089 gün idame dozda HC kullandığı belirtilmiştir (71). Vestegaard ve ark'ın farklı süre ve dozlarda GK tedavisi kullanan (örn; 36 gün 60 mg/m²/gün PDZ, 22 gün 10 mg/m²/gün DXM ve risk grubuna göre aralıklı olarak haftalık DXM ve PDZ) 96 ALL hastasında, HHA ekseninin iyileşme süresi ortalama 8,5 ay olarak saptanmıştır (92). Hemanjiyom nedeniyle bir ay 2-3 mg/kg/gün ve ardından iki haftada bir %10 azaltılarak ortalama 7,2 ay PDZ tedavisi alan 16 hastanın tedaviden ortalama 13 gün sonra uygulanan SDACTH testinde sadece bir olguda HHA eksenini baskılı olarak değerlendirilmiştir (93). Çalışmamızda olgulara uygulanan ACTH uyarı testlerinin uygulanma zamanına klinisyen karar vermekte olduğundan veriler arasında önemli heterojenite vardı. Gerek tedavi süresi ve dozu gerekse de testlerin uygulanma zamanı heterojenite gösteren çalışma grubumuzda olguların %25'inde HHA ekseninin GK tedavisi kesildikten sonra 35 gün içinde, %73'ünde ise altı ay içinde iyileştiği gözlemlendi.

Çalışmamızda HHA eksenini iyileşmesi daha uzun süren olguların tedavi süresi de daha uzun idi; lâkin bu karşılaştırma modelinde etki düşük bulundu. Olgular tedavi süresine göre sıralanıp karşılaştırıldığında ise tedavi süresi altı ayın üzerinde olduğunda HHA eksenini iyileşmesinde gecikme daha belirgin olmakla birlikte bu karşılaştırmada etki gücünün orta-zayıf olduğu görüldü (Tablo 4.8). Uzun süreli GK kullanımında HHA eksenini iyileşmesinin gecikmesi, ACTH düzeyinin baskılanmasıyla birlikte adrenal korteks üzerindeki anti-apoptotik etkisinin de uzun süreli olarak

ortadan kalkması ve zamanla adrenal korteksin atrofik hâle gelmesiyle açıklanabilir. (44,45). Literatürde GK tedavi süresi uzadığında HHA ekseninde baskılanma olasılığının arttığını düşündüren çalışmalar olmakla birlikte, çalışmaların çoğu tedavi ve baskılanma süreleri arasındaki ilişkiyi ya da eksenin ne kadar sürede iyileştiğini incelememiştir. Nefrotik sendrom nedeniyle ortalama 23 mg/m²/gün 42,6 hafta PDZ kullanan 39 çocuk hastada, tedaviden sonra DDACTH testiyle HHA eksenini baskılı hastalarda ortalama tedavi süresinin, eksenini baskılı olmayanlara göre daha uzun olduğu gözlenmiştir; ancak HHA ekseninin ne kadar sürede iyileştiğine ilişkin değerlendirme yapılmamıştır (94). Farklı nedenlerle 5-30 mg/gün prednizon eş değeri GK tedavisini bir hafta ile 15 yıl arasında kullanan erişkin hastalarda, tedavi süresiyle CRH ile uyarılan doruk kortizol düzeyi arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, ancak HHA ekseninin iyileşme süresiyle ilgili değerlendirme yapılmamıştır (69). Çocukluk çağında inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle farklı dozlarda ortalama beş ay PDZ kullanan 59 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi süresiyle bazal kortizol düzeyi arasında ilişki belirlenmiştir; ancak çalışmada HHA ekseninin değerlendirilmesi için uyarı testi uygulanmamış ve eksenin iyileşme süresi araştırılmamıştır (95). İntrakranyal tümör ve beyin ödemi nedeniyle DXM kullanan 51 erişkin hastada GK tedavisi kesildikten sonra DDACTH uyarı testinde HHA eksenini baskılı olanların, olmayanlara kıyasla daha uzun süre ve yüksek dozda DXM kullandığı belirlenmiştir; çalışmada HHA eksenini baskılı olarak değerlendirilen 31 hastadan dördünün iyileşmesi bir yıldan fazla sürmüştür (75). Farklı nedenlerle ortalama 24 ay GK kullanan 39 yetişkin hastaya, tedaviden sonra ortalama 23. ayda DDACTH uyarı testi uygulanmış olup HHA eksenini baskılı değerlendirilen olguların daha uzun süre ve daha yüksek kümülatif dozda GK kullandıkları saptanmıştır (68). Literatürde çalışmamızın bulgularının tersine GK tedavi süresiyle HHA eksenini baskılanması arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Çocukluk çağında farklı nedenlerle GK kullanan 103 hastanın, tedaviden ortalama dört ay sonra DDACTH uyarı testiyle HHA eksenini incelendiğinde, eksenini baskılı olmanın GK tedavi süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (71). Söz konusu çalışmada hastaların farmakolojik dozda GK kullanım süresi ortalama 374 gün ve fizyolojik dozda GK kullanımı ortalama 118 gündür. Bizim çalışmamızda HHA ekseninin iyileşme süresinin altı aydan uzun süre GK tedavisi kullananlarda dahi ortalama 146 gün olduğu

göz önünde bulundurulduğunda, bahsedilen çalışmada DDACTH testinin oldukça geç yapılmış olması HHA ekseninin iyileşmesine etkiyen parametrelerin doğru şekilde değerlendirilememesine neden olmuş olabilir. Romatolojik hastalık nedeniyle üç aydan uzun süre 5 mg/gün PDZ kullanan 238 yetişkin hastanın tedaviden sonra ACTH uyarı testiyle değerlendirildiği çalışmada, HHA eksenin baskılı ve sağlıklı olan hastaların tedavi süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (96). Bu çalışmada uygulanan ortalama GK dozu 5 mg/gün PDZ olup bizim çalışmamıza (ortalama 112 mg/m²/gün HC eş değeri) göre oldukça düşüktü ve erişkinlere uygulanmıştı. Ayrıca HHA ekseninin iyileşme süresi ve buna etkiyen unsurlara ilişkin bir değerlendirme yapılmamıştı.

Literatürde GK uygulama yolunun HHA ekseninin baskılanmasında rolü olduğuna ilişkin çalışmalar da vardır. Farklı nedenlerle ortalama 26 gün IV yolla MPZ ve DXM uygulanan 46 çocuk hastanın hiçbirisinde DDACTH testiyle adrenal baskılanma olmadığı bildirilen bir olgu serisi yayımlanmıştır (73). Olgularımızdan 30'una yalnız IV yoldan MPZ ve DXM uygulanmıştı. Bu olguların ortalama tedavi süresi 29,2 gün, en uzun tedavi süresi 86 gündü. HHA ekseninin iyileşme süresi ortanca 56 gün olup iyileşme süresi 6 ay hatta 1 yılı aşan hastalar saptandı. Üç aya dek uzayan IV glukokortikoid kullanımında HHA ekseninde baskılanmanın, sistemik GK kullanımında beklenebileceği gibi altı ay hatta bir yıl üzerinde baskılanabileceği belirlendi.

Çalışmamızda olguların kümülatif ve ortalama günlük tedavi dozlarının, HHA ekseninin iyileşme süresine etkisini de inceledik. Ancak tüm olgular HHA ekseninin baskılı olduğu süreye göre sıralandığında bir ve dördüncü çeyrekte yer alan olguların kümülatif GK tedavi dozu ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık (sırasıyla 5420 ve 6800 mg/m²; p=0,112) saptanmadı (bkz. Tablo 4.4). Yalnız MPZ/PDZ kullanan olgular kümülatif doza göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekteki olguların HHA ekseninin baskılı olduğu sürelerin ortanca değerleri farklı görünmesine karşın (sırasıyla 101 ve 150 gün) gerek eksenin baskılanma süre ortancası (bkz. Tablo 4.7) gerekse de Kaplan Meier analiziyle değerlendirilen iyileşme süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (bkz. Şekil 4.2). Kümülatif doz, tedavi süresiyle doğrudan ilişkili bir parametre olsa da bulgularımız HHA ekseninin iyileşme süresine farmakolojik GK uygulama süresi kadar etkmediğini düşündürmekte.

Literatürde elde ettiğimiz sonuçlara koştut, HHA eksenini iyileşme süresinin kümülatif dozla ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Romatolojik hastalık nedeniyle ortalama 6,5 ay, 5 mg/gün PDZ kullanan 238 yetişkin hastanın tedaviden sonra ACTH uyarı testiyle değerlendirildiği çalışmada, HHA eksenini baskılı ve sağlıklı olan hastaların kümülatif dozları arasında farklılık saptanmamıştır (96). Romatolojik hastalık nedeniyle ortalama 41 ay 10 mg/gün PDZ kullanan yetişkin hastalarda, HHA eksenini değerlendirmesinde baskılı ve sağlıklı grupların kümülatif dozları arasında farklılık saptanmamıştır (97). Farklı nedenlerle GK kullanan 103 çocuk hastanın DDACTH testiyle değerlendirildiği çalışmada da kümülatif doz ile HHA eksenini baskılanması arasında ilişki bulunmamıştır (71) Literatürde elde ettiğimiz sonuçlar ile örtüşmeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Romatolojik hastalık nedeniyle ortalama 7,4 yıl PDZ tedavisi kullanan hastaların ACTH uyarı testiyle değerlendirildiği çalışmada kümülatif GK dozuyla doruk kortizol düzeyi arasında ters ilişki olduğu belirtilmiştir (66). Dev hücreli arterit nedeniyle ortalama 17 ay PDZ kullanan 150 yetişkin hastada belirli bir protokole (0,7 mg/kg/gün başlandıktan sonra zamanla azaltılarak) PDZ dozu 5 mg/gün'e düşüldüğünde uygulanan DDACTH testinde HHA eksenini baskılı değerlendirilen hastaların, kümülatif GK dozlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (67).

Çalışmamızda GK türlerinin HHA eksenini baskılanması üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla iki aydan kısa süreyle MPZ/PDZ ve DXM tedavisi kullanan olgular karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Tedavi süreleri benzer bu iki gruptan DXM tedavisi kullandanda ortalama günlük ve kümülatif GK dozu, MPZ/PDZ kullanan gruba göre yüksek ve ilaç kesilme aşamasında ilk ölçülen bazal kortizol düzeyi düşüktü. Her iki grup arasında bazal kortizol düzeyleri farklı olmasına karşın HHA ekseninin iyileşme süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç iki aydan kısa süreli tedavilerde GK etki gücünün, HHA eksenini baskılanma süresine etki etmeyebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan çalışmamızda ALL'li 25 bireyde BFM protokolü gereği, 4-6 ay arasında değişen aralıklarla önce protokol 1'de PDZ (28 gün 60 mg/m²/gün ve üç günde bir yarı doza azaltılarak toplam 37 gün PDZ) ve daha sonra protokol 2'de DXM (22 gün 10 mg/m²/gün ve üç günde bir yarı doza azaltılarak toplam 31 gün DXM) tedavisi karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Başka bir deyişle aynı bireylerde farklı güçte etkileri olan iki ayrı GK türünün HHA eksenini ne kadar baskıladığı

incelendi. DXM protokolünde tedavi süresi PDZ protokolüne kıyasla daha kısa olmasına karşın (sırasıyla ortalama 31 ve 37 gün; $p < 0,001$), DXM'den sonra HHA ekseninin iyileşme süresi daha uzundu ($p = 0,005$) (bkz. Tablo 4.10; Şekil 4.4). Aynı bireylerde farklı güçte GK kullanıldığında yukarıda belirtilenden farklı sonuçlar elde edilmesi çelişkili görünse de GK etkisinin bireyler arası farklılık gösterdiği; bunun önemli ölçüde GR'de bireyler arası varyasyondan kaynaklandığı, ayrıca sentetik GK'lerin vücutta emilim ve metabolizmasının da farklılık olduğu gösterilmiştir. GK ve MK reseptörleri, transkripsiyon faktörleri ve hormon sentezinde görevli enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizm, GK'lerin HHA eksenine etkisinde bireysel farklılıklar ortaya çıkmasına neden olabilir (98–101). Ayrıca GK metabolizmasına etkiyerek GK'lerle etkileşime giren çeşitli ilaçlar da GK'lerin HHA eksenine etkisinde farklılıklara neden olabilir (22–27). ALL BFM protokol 1 ve protokol 2'de kullanılan kemoterapötiklerin benzer olması (protokol 1'de L-asparaginaz, doksorubisin, vinkristin, metotreksat ve protokol 2'de L-asparaginaz, daunorubisin, vinkristin, metotreksat) ve karşılaştırılan GK türlerinin farklı zamanlarda aynı hastalara uygulanmış olması nedeniyle ALL grubundaki karşılaştırmaların (Tablo 4.10), iki ayın altında GK kullanan gruptaki karşılaştırmaya (Tablo 4.6) kıyasla, steroid türlerinin HHA eksenindeki baskılanmaya etkisini daha iyi yansıttığı sonucuna vardık. Salem ve ark. tarafından çocukluk çağında ALL hastalarında yürütülen çalışmada, indüksiyon evresinde 28 gün ve re-indüksiyon evresinde 21 gün boyunca $6 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ DXM uygulanan 20 hasta ile indüksiyon evresinde 28 gün ve re-indüksiyon evresinde 21 gün $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ PDZ kullanan farklı 20 hasta karşılaştırıldığında, HHA ekseninin DXM uygulanan grupta her iki evrede (ortalama iyileşme süresi 7,2 ve 7,2 hafta), PDZ kullanan gruba (ortalama iyileşme süresi 4,8 ve 3 hafta) kıyasla daha geç iyileştiği saptanmıştır (59). Bu veriler ALL hastalarında elde ettiğimiz sonuçlarla koşuttur. Çalışmamızda HHA ekseninin iyileşmesi, PDZ uygulanan grupta ortalama 70 gün ve DXM uygulanan grupta ortalama 98 sürmüştü. Bu süre, Salem ve arkadaşlarının çalışmasındakinden daha uzun bir süreydi. Salem ve arkadaşlarının çalışmasında GK tedavisi kesildikten sonra DDACTH ile doruk kortizol düzeyi 18 µg/dL 'nin üzerine yükselene dek prospektif olarak iki haftada bir değerlendirilmiştir. Verilerimizde HHA ekseninin iyileşme süresinin daha uzun olması incelememizin retrospektif olması ve test zamanlarının klinisyenlerce seçilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde elde

ettiğimiz sonuçlarla örtüşmeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Çocukluk çağında randomize çift kör bir çalışmada, 28 gün 40 mg/m²/gün PDZ uygulanan 16 hasta ve 28 gün 6 mg/m²/gün DXM uygulanan 13 hastanın, tedaviden sonra uyarılmış zirve kortizol düzeyleri ve HHA eksenini iyileşme süreleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (61). Çocukluk çağındaki başka bir çalışmada bir hafta 60 mg/m²/gün PDZ uygulandıktan sonra olgular randomize olarak iki gruba ayrılmış ve bir gruba 29 gün 10 mg/m²/gün DXM diğerine 60 mg/m²/gün PDZ tedavileri uygulanmış; iki grup arasında tedaviden sonra uyarılan doruk kortizol düzeyi ve HHA eksenini iyileşme süreleri arasında farklılık bulunmamıştır (60). Son iki çalışma randomizasyon yapılan ve HHA eksenini iyileşme süreleri önceden planlanarak ileriye dönük yürütülmeleri nedeniyle verileri değerlidir. Öte yandan ALL’li çocuklardaki verimiz geriye dönük olmakla birlikte aynı bireylerde farklı güçte GK’lerin HHA eksenine etkisini karşılaştırması nedeniyle bulgusu önemlidir. Bununla birlikte özellikleri kontrol edilmiş homojen gruplarda GK’lerin HHA eksenine etkisini ileriye dönük inceleyen randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu kuşkusuzdur.

Çalışmamızda steroid metabolizmasında önemli rol oynayan CYP3A4 enzimini baskıladığı bilinen flukonazolün ALL hastalarında GK’lerin HHA eksenine etkisini nasıl değiştirdiğini inceledik. ALL BFM Protokol 1’de PDZ tedavisi veya PDZ’den sonra idame HC tedavisi sırasında 6-15 gün arasında değişen sürelerle 5 mg/kg/gün flukonazol kullanan yedi olguyla, aynı protokolü alan ve flukonazol kullanmamış 22 olgu Kaplan Meier analiziyle karşılaştırıldığında, flukonazol kullanan olguların HHA ekseninde iyileşme süresinin, kullanmayanlara kıyasla (istatistiksel anlamlılığa yakın) daha uzun sürdüğü saptandı (log rank, p=0,068) (bkz. Şekil 4.9). Çocukluk çağında ALL hastalarında yapılan başka bir çalışmada da flukonazol kullanan olgular içinde flukonazol dozu 10 mg/kg/gün’ün üstünde olanların HHA eksenlerinin daha geç iyileştiği bildirilmiştir (59). Çalışmamızda uygulanan flukonazol dozu, referans gösterilen çalışmada iyileşme süresinde farklılık yaratan doza göre daha düşüktü ancak bahsedilen çalışmada sadece flukonazol tedavisi kullanan hastalar günlük tedavi dozlarına göre gruplandırılarak iyileşme süreleri karşılaştırılmıştı. Febril nötropeni, lösemi hastalarının %80’inden fazlasında en az bir kez görülen tedavinin en sık komplikasyonlarından biridir ve tedavide sık kullanılan antifungallerden birisi de flukonazoldür (102,103). Çalışma grubumuzdaki hasta

sayıları düşük olsa da ALL hastalarında flukonazol kullanımının HHA eksenini iyileşmesini geciktirebileceğini ve GİAY açısından flukanazol kullanımının önemli bir parametre olduğunu düşünüyoruz. Bu etkinin daha iyi anlaşılabilmesi için homojen gruplarda daha fazla olgu sayısı ile yürütülecek ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda incelediğimiz 207 vakanın tümünde olmasa da %90'ının (186/207) dosyasında Cushingoid görünümle ilgili bilgi vardı. Ayrıca Cushingoid görünümü olanlarda gerek VKİ z skorundaki artışın fazla olması gerekse de ilk bazal kortizol düzeyinin düşük olması sistemik uygulanan yüksek doz GK tedavisinin yan etkilerini yansıtan ve beklenen bulgular (Tablo 4.5). Literatürde de benzer şekilde GK dozu arttıkça iyatrojenik Cushing sendromunun görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (78,79). Cushingoid görünümlü olgularda, başka bir deyişle sistemik GK kullanımına ilişkin yan etkilerin daha fazla olduğu olgularda, HHA ekseninin iyileşmesinin daha uzun sürede gerçekleştiği görülmesine karşın tedavi süresinin başka bir deyişle farmakolojik dozda GK kullanım süresinin her iki grupta birbirine benzer olması dikkat çekiciydi (bkz. Tablo 4.5). Ayrıca bu bulgu HHA ekseninde baskılanma süresi ilk ve son çeyrekte yer alan olgular arasında tedavi süresinin birbirinden farklı olduğu bulgusu ile çelişmekte idi (bkz. Tablo 4.4). Bunun birkaç nedeni olabilir. İlki her bir bulguyu etkileyen faktörlerin birden çok olması nedeniyle etkiler arasındaki girişimden kaynaklanıyor olabilir. Örneğin Cushingoid görünümün uzun süre, yüksek doz GK kullanımında beklenen bir bulgu olması yanı sıra GR'deki bireysel farklılıklara da bağlı olabileceği için duyarlı bireylerde GK'ler yeterince uzun süre kullanıldığında yalnız doza bağlı bir yan etki olarak gözlenebilir. Nitekim kısa süreli (2 aydan kısa) kullanımda GR'ye etki gücü farklı GK'lerle (MPZ/PDZ; DXM) başka bir deyişle HC eşdeğeri olarak farklı dozda GK kullanımı ile Cushingoid görünüm oranında fark gözlenmemesi de GK'lerin kullanım süresinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Tablo 4.6). Çelişkili görünen bulgulara karşın Cushingoid görünümdeki olgularımızda HHA ekseninin daha uzun sürede iyileştiği kuşkusuzdur. İki ayrı yetişkin çalışmada da, GK tedavisinden sonra Cushingoid görünüm bulguları olan hastalarda AY insidansı daha yüksek bulunmuştur (80,81). Buna karşılık başka bir yetişkin çalışmada 34 hastada, Cushingoid görünüm ile HHA eksenini iyileştirme süresi arasında ilişki bulunmamıştır (82). Çalışmamızda ayrıca

Cushingoid görünümü olan ve olmayan iki grupta da GK tedavisinden sonra VKİ z skorunda artış vardı. Ancak Cushingoid görünümü olan olgulardaki artış, olmayanlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla ortanca 0,55 ve 0,2; $p=0,011$). Cushingoid görünüm varlığı, nitel bir bulgu olsa da Cushingoid görünümü olan ve olmayan gruplar arasında GK tedavisinin VKİ z skorunda yol açtığı artışın farklı olması, Cushingoid bulguların GK tedavisi kullanan bireylerde GK'lerin etkileri (ya da etki gücü) hakkında genel bir fikir verdiği söylenebilir. Bulgularımızdan birisi de Cushingoid görünümü olan olguların tamamında GK tedavisinin oral yoldan uygulanmış buna karşılık IV tedavi alan olguların hiçbirisinde Cushingoid görünüm gözlenmemiş olmasıydı. Bu bulgu, IV tedavi uygulanan hastaların oral yolla uygulananlara kıyasla daha düşük doz ve kısa süre tedavi almasına koşut olarak daha az miktarda sistemik GK'ye maruz kalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda ilk bazal kortizol düzeyinin HHA eksenin iyileşme süresini öngörücü etkisini araştırdık. Bazal kortizol düzeyiyle HHA eksenin iyileşme süresi arasında orta-büyük düzeyde, negatif bir korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=-0,410$) (Şekil 4.5). Olgular HHA ekseninin baskılı olduğu süreye göre sıralandığında daha erken iyileşen olguların ilk bazal kortizol düzeyi, geç iyileşenlere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$) (bkz. Tablo 4.4). Elde ettiğimiz sonuçlar GK tedavisi kullanan olgularda ilk bazal kortizol düzeyinin, birinci basamak değerlendirmede HHA ekseninin iyileşme süresini ön görücü parametrelerden birisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte ilk bazal kortizol düzeyinin yüksek olması, klinisyene HHA ekseninin daha erken iyileşeceği izlenimini vererek daha yakın zamanda test yapılmasına böylece ilk bazal kortizol düzeyi yüksek olanlarda düşük olanlara göre yapay bir erken iyileşme saptanmasına yol açmış olabilir. Ayrıca sonuçlar (Tablo 4.4, Tablo 4.8) değerlendirilirken ilk bazal kortizol düzeyi ile ortalama günlük GK dozunun ilişkisi olabileceği düşünülerek uygulanan korelasyon analizinde, ilk bazal kortizol düzeyiyle ortalama günlük GK dozu arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0,003$; $r=-0,24$). Başka bir deyişle ortalama günlük doz arttıkça ilk bazal kortizol düzeyi azalmaktaydı (bkz. Şekil 4.6). Benzer bulgu iki aydan kısa süre etki gücü daha yüksek DXM'e karşılık MPZ/PDZ kullanan olguların karşılaştırılmasında da gözlemlendi (bkz. Tablo 4.6). Ayrıca olgular kümülatif dozlara göre sıralandığında birinci ve dördüncü çeyrekte yer alan ve ortalama günlük GK dozu benzer olan

olguların tedavi süresi farklı olmasına karşın, bazal kortizol düzeyleri de birbirine benzer saptandı (bkz. Tablo 4.7). Bu sonuçlar bazal kortizol düzeyi ölçülürken her ne kadar en son GK dozu 24 saat önce uygulanmış olsa da bazal kortizol düzeyinin son kullanılan GK tedavi dozundan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan olgularımızda tedavi süresi uzadıkça ortalama günlük tedavi dozu azalmaktaydı ($p<0,001$; bkz. Tablo 4.8). Bu durum klinisyenlerin GK tedavisiyle hastalığı kontrol altına aldıktan sonra yan etkilerinden kaçınmak için GK dozunu azaltma eğiliminde olmasından ötürü beklediğimiz bir durumdu. Özetle tedavi süresi uzadıkça, her ne kadar doğrusal bir ilişki olmasa da ortalama günlük GK dozu azalmaktayken ilk bazal kortizol düzeyinin arttığını gözlemledik. Bu gözlemimiz, özellikle uzun süreli tedavilerde, GK dozu fizyolojik dozun üstünde olsa bile, günlük doz azaldıkça HHA ekseninde kısmî, spontan bir iyileşme olabileceğini, fakat bu kısmî iyileşmenin HHA ekseninin strese karşı yanıt oluşturma becerisini tam olarak yansıtmayacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak uzun süreli GK tedavisinde, ilk bazal kortizol düzeyi HHA eksenini baskılanmasının değerlendirilmesinde kısa süreli GK tedavilerindeki kadar güvenilir bir parametre olmayabilir.

GİAY'da HHA ekseninin iyileştiğini göstermek için sıklıkla uyarı testleri uygulanmaktadır. Çalışmamızdaki olguların sadece %11'inde (23/207) HHA ekseninin biyokimyasal olarak iyileştiği bazal kortizol düzeyiyle kanıtlanmıştı; diğer olgularda ise HHA ekseninin iyileştiği DDACTH testinde doruk kortizol düzeyiyle belirlenmişti. Çalışmamızda bazal ve uyarılmış kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla sabah saatlerinde uygulanan 87 DDACTH testi değerlendirildi. Bazal ve doruk kortizol düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=0,36$) (bkz. Şekil 4.7). Literatürde, elde ettiğimiz bu sonuçlara koşut olarak GİAY'lı hastalarda sabah bazal kortizol düzeyiyle uyarı testinde doruk kortizol düzeyinin ilişkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (66,69,81,96,104,105). DDACTH testinde testin bazal ve doruk kortizol düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki olmasına karşın GK tedavi süresi uzun olgularda ilk bazal kortizol düzeyinin HHA eksenini ön görücü etkisinin düşük olması GİAY tanısıyla izlenen hastaların başvurularında ACTH uyarı testi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilirken hem ilk bazal kortizol düzeyi hem de GK tedavi süresinin dikkate alınması gereksiz test uygulamalarını önleyebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda HHA eksenini iyileşme süresiyle GK tedavi süresinin ilişkili olduğu, kümülatif ve günlük dozun ise iyileşme süresine etkimeidiği gözlemlendi. GK tedavisinden sonra fizik muayenede Cushingoid görünüm olmasının HHA ekseninde iyileşmenin gecikeceğini ön gördüğü saptandı. Tedavi süresi daha uzun olguların ekseninde baskılanma sürelerinin daha uzun olacağına ilişkin bulgunun istatistiksel gücü görece zayıf idi. Nitekim tedavi ve HHA ekseninde iyileşme süreleri arasında korelasyon incelendiğinde de iki parametre arasında doğrusal güçlü bir ilişki saptanamadı. İncelememizde verilerin geriye dönük toplanması nedeniyle gerek GK kesilirken yürütülen uygulamaların gerekse de eksenin değerlendirilmesine ilişkin yaklaşımların homojen olmaması; tanı grupları ve GK uygulama protokollerindeki farklılıklar gibi çalışma sınırlamalarının getirdiği sorunlar tedavi süresi ve doz ile eksenin iyileşmesi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi güçleştirdiğinden kesin olarak söylenebilecek olan Cushingoid görünümdeki bireylerde eksenin iyileşmesinin uzun sürebileceğidir. İlk bazal kortizol düzeyinin özellikle kısa süreli GK tedavilerinde HHA eksenini iyileşmesini ön görücü etkisi bir parametre olabilir. ALL hastalarında uygulanan etki gücü daha yüksek GK'lerin (DXM), daha zayıf etkili GK'lere (PDZ) göre HHA eksenini üzerine baskısının daha uzun sürdüğü görüldü. ALL hastalarında, flukonazol kullanımının HHA eksenini iyileşmesini geciktirebileceği belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. HHA ekseninin baskılı olduğu süre ortalama 145 gündü, 145 günde olguların %65'inde (135/207) HHA eksenini iyileşmiş idi. Olguların %21'inde (44/207) HHA eksenini bir aydan önce ve %73'ünde (151/207) altı aydan önce iyileşmiş idi.
2. Olgular içinde daha uzun sürede iyileşen grupların daha kısa sürede iyileşen gruplara kıyasla tedavi süresi istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde uzun saptandı ($p=0,051$) ve bu farklılığın etkisi ($r=0,194$) küçük düzeydeydi. Olgular tedavi süresine göre iki ay altı, 2-6 ay arası ve altı ayın üstünde kullanımlar olarak sınıflandırıldığında, tedavi süresinin artışıyla birlikte HHA eksenini baskılanmasının daha uzun sürede iyileştiği görüldü ($p=0,029$).
3. GK tedavi süresi ile HHA eksenini baskılı olduğu süre arasında pozitif ve hafif düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,042$; $r=0,175$).
4. Daha uzun sürede iyileşen olgular ile daha kısa sürede iyileşen olguların arasında kümülatif dozlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0,141$). Daha fazla kümülatif doz GK kullanan olgular ile daha az kullanan olguların HHA eksenini iyileşme süreleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,094$). Kümülatif doz ile HHA eksenini baskılı olduğu süre arasında korelasyon analiziyle ilişki olmadığı görüldü ($p=0,118$).
5. İki aydan kısa süre DXM ve PDZ kullanan olguların HHA eksenini iyileşme süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,483$).
6. ALL hasta grubunda tedavi protokolü gereğince sırasıyla PDZ ve DXM tedavileri aldığı dönemler karşılaştırıldığında, DXM tedavisi uygulandıktan sonra HHA ekseninin iyileşmesi daha uzun sürmüştü ($p=0,005$).
7. GİAY nedeniyle izlenen ALL hasta grubunda flukonazol kullanan olguların HHA ekseninin istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olarak daha geç iyileştiği belirlendi ($p=0,068$).
8. Cushingoid görünümü olan olguların kümülatif ve günlük GK tedavi dozu Cushingoid görünümü olmayanlara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi (sırasıyla $r=0,258$; $0,249$) orta düzeydeydi.

9. Cushingoid görünümü olanlar ile olmayan olgularda, tedaviden önce ve tedaviden sonraki VKİ z skoru değişimi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$) ve saptanan bu farklılığın etkisi (0,195) küçük-orta düzeydi.
10. Cushingoid görünümü olan olguların HHA ekseninin iyileşme süresi, olmayanlara göre daha uzundu ($p=0,001$) ve saptanan bu farklılığın etkisi (0,235) orta düzeydi.
11. Ölçülen ilk bazal kortizol düzeyi ile HHA eksenini baskıllı olduğu süre arasında orta-büyük düzeyde, negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$; $r=-0,410$).
12. Sabah 08.00-10.00'da ölçülen bazal kortizol ile doruk kortizol düzeyleri arasında orta-büyük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r=0,36$).
13. GİAY'lı hastalarda, tedaviden sonraki muayene bulguları, kortizol düzeyi ve GK tedavisi dikkate alınarak bir protokol oluşturulması ve belli aralıklarla HHA ekseninin değerlendirildiği bir prospektif çalışmayla, HHA eksenini iyileşmesine etkileyen unsurlar daha iyi bir şekilde değerlendirilebilir.
14. Olgulara uygulanan GK tedavi süresi de göz bulundurulurken bazal kortizolün, doruk kortizolü ön görücü etkisine yönelik çalışmalar planlanabilir.
15. ALL BFM protokolü gibi belirli dozlarda GK alan hasta gruplarının prospektif olarak inceleneceği çalışmalarla, cinsiyet, yaş, GK metabolizmasına etkileyen ilaçlar gibi parametrelerin HHA eksenini baskılanmasına etkisi daha iyi anlaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Newell-Price JDC. 15 – The Adrenal Cortex. Williams Endocrinology, 14th Edition. :74.
2. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Ağustos 2016;46(1):133-41.
3. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. *Br Foreign Med Chir Rev*. Ekim 1856;18(36):404-13.
4. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 13 Nisan 1949;24(8):181-97.
5. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions: The circadian clock system and the HPA axis. *Ann NY Acad Sci*. Mayıs 2014;1318(1):71-80.
6. Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin Processing in the Pituitary, Central Nervous System, and Peripheral Tissues. *Endocrine Reviews*. 01 Şubat 1988;9(1):159-79.
7. Simpson ER, Waterman MR. Regulation of the Synthesis of Steroidogenic Enzymes in Adrenal Cortical Cells by ACTH. *Annual Review of Physiology*. 1988;50(1):427-40.
8. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *IJMS*. 20 Ekim 2017;18(10):2201.
9. Guaraldi F, Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Rampino A, Zichi C, vd. Secondary Adrenal Insufficiency: Where Is It Hidden and What Does It Look Like? *Front Horm Res*. 2016;46:159-70.
10. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. Temmuz 1996;81(7):2468-73.
11. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*. 01 Ocak 1984;5(1):1-24.
12. Spencer RL, Young EA, Choo PH, McEwen BS. Adrenal steroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid. *Brain Research*. 23 Nisan 1990;514(1):37-48.
13. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. Nisan 2014;4(2):739-69.

14. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Rev Rheumatol*. Ekim 2008;4(10):525-33.
15. Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JWJ, Buttgereit F. Glucocorticoids. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Aralık 2011;25(6):891-900.
16. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev*. Ağustos 1999;20(4):435-59.
17. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99-126.
18. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of Glucocorticoid Action in Bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966(1):73-81.
19. Fraser R, Davies DL, Connell JMC. Hormones and Hypertension. *Clinical Endocrinology*. 1989;31(6):701-46.
20. Solis-Cohen S. The Use of Adrenal Substance in the Treatment of Asthma. *Journal of Asthma*. 01 Ocak 1990;27(6):401-6.
21. Lewis GP, Jusko WJ, Graves L, Burke CW. Prednisone side-effects and serum-protein levels. A collaborative study. *Lancet*. 09 Ekim 1971;2(7728):778-80.
22. Zhang YY, Yang L. Interactions between human cytochrome P450 enzymes and steroids: physiological and pharmacological implications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. Haziran 2009;5(6):621-9.
23. Bartoszek M, Brenner AM, Szeffler SJ. Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987;42(4):424-32.
24. Fost DA, Leung DY, Martin RJ, Brown EE, Szeffler SJ, Spahn JD. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol*. Haziran 1999;103(6):1031-5.
25. Lebrun-Vignes B, Archer VC, Diquet B, Levron JC, Chosidow O, Puech AJ, vd. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone and cortisol secretion in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. Mayıs 2001;51(5):443-50.
26. Mollazadeh S, Sahebkar A, Hadizadeh F, Behravan J, Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. *Life Sciences*. Aralık 2018;214:118-23.
27. Czock D, Keller F, Rasche FM, H?ussler U. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids: Clinical Pharmacokinetics. 2005;44(1):61-98.
28. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol*. Kasım 2001;41(11):1180-94.

29. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Jr. EM, Ferry JJ, vd. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* Ekim 1993;54(4):402-14.
30. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, vd. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *The American Journal of Medicine.* 01 Şubat 1994;96(2):115-23.
31. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, vd. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* Temmuz 2009;68(7):1119-24.
32. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, vd. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 12 Nisan 2017;357:j1415.
33. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child.* Nisan 2016;101(4):365-70.
34. Van Metre TE, Pinkerton HL. Growth suppression in asthmatic children receiving prolonged therapy with prednisone and methylprednisolone. *Journal of Allergy.* Mart 1959;30(2):103-13.
35. Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of Prolonged Cortisone Therapy on the Statural Growth, Skeletal Maturation and Metabolic Status of Children. *N Engl J Med.* 05 Nisan 1956;254(14):636-41.
36. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet.* Şubat 2021;397(10274):613-29.
37. Akahoshi S, Hasegawa Y. Steroid-Induced Iatrogenic Adrenal Insufficiency in Children: A Literature Review. *Endocrines.* 09 Aralık 2020;1(2):125-37.
38. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years | *Rheumatology | Oxford Academic* [İnternet]. [a.yer 25 Ekim 2022].
Erişim adresi:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/11/1982/1785228>
39. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 01 Haziran 2015;100(6):2171-80.
40. Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM. The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron.* Kasım 1988;1(9):887-900.
41. Arnett MG, Muglia LM, Laryea G, Muglia LJ. Genetic Approaches to Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Neuropsychopharmacology.* Ocak 2016;41(1):245-60.

42. Muglia LJ, Jacobson L, Luedke C, Vogt SK, Schaefer ML, Dikkes P, vd. Corticotropin-releasing hormone links pituitary adrenocorticotropin gene expression and release during adrenal insufficiency. *J Clin Invest*. Mayıs 2000;105(9):1269-77.
43. Kassel O, Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: molecular aspects. *Mol Cell Endocrinol*. 15 Eylül 2007;275(1-2):13-29.
44. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 12 Temmuz 2021;n1380.
45. Jacobson L. Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical Axis Regulation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 01 Haziran 2005;34(2):271-92.
46. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, vd. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *European Journal of Internal Medicine*. Aralık 2013;24(8):714-20.
47. Struja T, Briner L, Meier A, Kutz A, Mundwiler E, Huber A, vd. Diagnostic Accuracy of Basal Cortisol Level to Predict Adrenal Insufficiency in Cosyntropin Testing: Results from an Observational Cohort Study with 804 Patients. *Endocrine Practice*. Ağustos 2017;23(8):949-61.
48. Montes-Villarreal J, Perez-Arredondo LA, Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Colmenero AD, Solis RC, González-González JG, vd. Serum Morning Cortisol as A Screening Test for Adrenal Insufficiency. *Endocrine Practice*. Ocak 2020;26(1):30-5.
49. le Roux C, Meeran K, Alaghband-Zadeh J. Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short Synacthen test in outpatient assessment? *Ann Clin Biochem*. 01 Mart 2002;39(2):148-50.
50. Yordam N, AliKaşiFoğlu A, Bideci, Aysun. Çocuk ve Adölesanda Endoktin Testler. İçinde: Çocuk ve Adölesanda Endoktin Testler. 1. bs 2006. s. 151-8.
51. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency. *Archives of Disease in Childhood*. 01 Nisan 1999;80(4):330-3.
52. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of Low-Dose and Standard-Dose ACTH Tests Compared to Overnight Metyrapone Test in the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Childhood. *Horm Res Paediatr*. 2003;60(4):191-7.
53. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 1999;84(3):838-43.

54. Soule S, Van Zyl Smit C, Parolis G, Attenborough S, Peter D, Kinvig S, vd. The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight metyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism: Low dose ACTH stimulation test. *Clinical Endocrinology*. Ağustos 2000;53(2):221-7.
55. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, vd. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 1995;80(4):1243-6.
56. Streeten DH, Anderson GH, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab*. Ocak 1996;81(1):285-90.
57. Suliman AM, Smith TP, Labib M, Fiad TM, McKenna TJ. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency: *The low-dose ACTH test does not provide a useful measurement*. *Clinical Endocrinology*. Nisan 2002;56(4):533-9.
58. Cetinkaya S, Ozon A, Yordam N. Diagnostic Value of Salivary Cortisol in Children with Abnormal Adrenal Cortex Functions. *Horm Res Paediatr*. 2007;67(6):301-6.
59. Salem MA, Tantawy AA, El Sedfy HH, El Laboudy MA, Toaima DN, Mahmoud NH, vd. A prospective study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy. *Hematology*. Temmuz 2015;20(6):320-7.
60. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, vd. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Adrenal Axis After Steroid Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. Mart 2008;50(3):537-41.
61. Kuperman H, Odone Filho V, Cristofani LM, Assis de Almeida MT, Setian N, Damiani D. Evaluation of adrenal reserve in children with acute lymphocytic leukemia treated with prednisone or dexamethasone. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):73-80.
62. Younes AK, Younes NK. Recovery of steroid induced adrenal insufficiency. *Transl Pediatr*. Ekim 2017;6(4):269-73.
63. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *The American Journal of Medicine*. 01 Haziran 1979;66(6):910-4.
64. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *The Lancet*. Şubat 2000;355(9203):542-5.
65. Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet*. 24 Mart 1979;1(8117):630-3.

66. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R, vd. Pituitary-Adrenal Function After Prolonged Glucocorticoid Therapy for Systemic Inflammatory Disorders: An Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Ağustos 2013;98(8):3199-205.
67. Jamilloux Y, Liozon E, Pugnet G, Nadalon S, Heang Ly K, Dumonteil S, vd. Recovery of Adrenal Function after Long-Term Glucocorticoid Therapy for Giant Cell Arteritis: A Cohort Study. *Liossis SN, editör. PLoS ONE*. 24 Temmuz 2013;8(7):e68713.
68. Leong SH, Shander S, Ratnasingam J. Predicting Recovery Of The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis After Prolonged Glucocorticoid Use. *Endocrine Practice*. Ocak 2018;24(1):14-20.
69. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 23 Ocak 1992;326(4):226-30.
70. Karangizi AHK, Al-Shaghana M, Logan S, Criseno S, Webster R, Boelaert K, vd. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency is common in steroid treated glomerular diseases - proposed strategy for screening and management. *BMC Nephrol*. Aralık 2019;20(1):154.
71. Wildi-Runge S, Deladoëy J, Bélanger C, Deal CL, Van Vliet G, Alos N, vd. A Search for Variables Predicting Cortisol Response to Low-Dose Corticotropin Stimulation Following Supraphysiological Doses of Glucocorticoids. *The Journal of Pediatrics*. Ağustos 2013;163(2):484-488.e1.
72. Sorkness CA, LaForce C, Storms W, Lincourt WR, Edwards L, Rogenes PR. Effects of the inhaled corticosteroids fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, and flunisolide and oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult patients with asthma. *Clin Ther*. Şubat 1999;21(2):353-67.
73. Vuralli D, AliKaşiFoğlu A. İntravenöz yolla yüksek dozda ve orta-uzun süreli verilen deksametazon ve metilprednizolon tedavilerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksa etkisi. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 17 Haziran 2020;1-6.
74. Borresen SW, Klose M, Baslund B, Rasmussen ÅK, Hilsted L, Friis-Hansen L, vd. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *European Journal of Endocrinology*. Ekim 2017;177(4):287-95.
75. Benghiat H, Sanghera P, Stange D, Nightingale P, Hartley A, O'Reilly MW, vd. Dexamethasone-related adrenal insufficiency in patients with brain and skull base tumours. *Support Care Cancer*. Aralık 2018;26(12):4031-8.
76. Jasani KM, Boyle JA, Dick WC, Williamson J, Taylor AK, Buchanan WW. Corticosteroid-induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression. Prospective study using two regimens of corticosteroid therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 01 Temmuz 1968;27(4):352-9.

77. Livanou T, Ferriman D, James VH. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet*. 21 Ekim 1967;2(7521):856-9.
78. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose Dependency of Iatrogenic Glucocorticoid Excess and Adrenal Insufficiency and Mortality: A Cohort Study in England. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Eylül 2019;104(9):3757-67.
79. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Haziran 2005;34(2):371-84.
80. Manosroi W, Pipanmekaporn T, Khorana J, Atthakomol P, Phimphilai M. A Predictive Risk Score to Diagnose Adrenal Insufficiency in Outpatients: A 7 Year Retrospective Cohort Study. *Medicines (Basel)*. 10 Mart 2021;8(3):13.
81. Pokrzywa A, Ambroziak U, Foronczewicz B, Macech M, Pączek L, Florczak M, vd. Adrenal insufficiency detection in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. *Polish Archives of Internal Medicine [Internet]*. 06 Kasım 2019 [a.yer 27 Ekim 2022]; Erişim adresi: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15091>
82. Baek JH, Kim SK, Jung JH, Hahm JR, Jung J. Recovery of Adrenal Function in Patients with Glucocorticoids Induced Secondary Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab*. 2016;31(1):153.
83. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. :6.
84. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *The Journal of Pediatrics*. Aralık 1990;117(6):892-6.
85. Elder CJ, Dimitri P. Hydrocortisone for adrenal insufficiency. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. Ekim 2015;100(5):272-6.
86. Caetano CM, Malchoff CD. Daily Glucocorticoid Replacement Dose in Adrenal Insufficiency, a Mini Review. *Front Endocrinol*. 29 Haziran 2022;13:897211.
87. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, vd. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(3):77-105.
88. Chrousos GP. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. İçinde: Katzung BG, editör. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1148439049
89. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, vd. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. Mayıs 2002;(246):1-190.

90. World Health Organization. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age : methods and development [Internet]. World Health Organization; 2006 [a.yer 14 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43413>
91. Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences*. 01 Kasım 2016;102:74-8.
92. Vestergaard TR, Juul A, Lausten-Thomsen U, Lausen B, Hjalgrim H, Kvist TK, vd. Duration of Adrenal Insufficiency During Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. Ağustos 2011;33(6):442-9.
93. Lomenick JP, Reifschneider KL, Lucky AW, Adams D, Azizkhan RG, Woo JG, vd. Prevalence of Adrenal Insufficiency Following Systemic Glucocorticoid Therapy in Infants With Hemangiomas. *ARCH DERMATOL*. 2009;145(3):5.
94. Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, Yap YC, Appadurai M, Sidhu S, vd. Adrenal Insufficiency in Children With Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2020 [a.yer 30 Ekim 2022];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00164>
95. Sidoroff M, Kolho KL. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. *BMC Gastroenterol*. Aralık 2014;14(1):51.
96. Sagar R, Mackie S, W. Morgan A, Stewart P, Abbas A. Evaluating tertiary adrenal insufficiency in rheumatology patients on long-term systemic glucocorticoid treatment. *Clin Endocrinol*. Mart 2021;94(3):361-70.
97. LaRochelle GE, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *The American Journal of Medicine*. Eylül 1993;95(3):258-64.
98. Santen RJ, Jewell CM, Yue W, Heitjan DF, Raff H, Katzen KS, vd. Glucocorticoid Receptor Mutations and Hypersensitivity to Endogenous and Exogenous Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 17 Temmuz 2018;103(10):3630-9.
99. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized Glucocorticoid Resistance: Clinical Aspects, Molecular Mechanisms, and Implications of a Rare Genetic Disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2008;93(5):1563-72.
100. Russcher H, Smit P, van Rossum EFC, van den Akker ELT, Brinkmann AO, de Heide LJM, vd. Strategies for the Characterization of Disorders in Cortisol Sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Şubat 2006;91(2):694-701.

101. Neidert S, Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M. Dexamethasone suppression test predicts later development of an impaired adrenal function after a 14-day course of prednisone in healthy volunteers. *European Journal of Endocrinology*. 01 Mayıs 2010;162(5):943-9.
102. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, vd. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 15 Şubat 2011;52(4):e56-93.
103. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, vd. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *JCO*. 10 Aralık 2012;30(35):4427-38.
104. Borresen SW, Thorgrimsen TB, Jensen B, Hilsted L, Bartels EM, Feldt-Rasmussen U, vd. Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis—prevalence and clinical approach. *Rheumatology*. 01 Ekim 2020;59(10):2764-73.
105. Kwon MK, Kim J, Ahn J, Woo CY, Kim H, Oh HS, vd. Clinical Features and Risk Factors of Adrenal Insufficiency in Patients With Cancer Admitted to the Hospitalist-Managed Medical Unit. *J Korean Med Sci*. 2022;37(28):e222.