T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahiliye Anabilim Dalı

UZUN SÜRE GLUKOKORTİKOİD KULLANAN HASTALARDA GLUKOKORTİKOİD YAN ETKİ FARKINDALIĞININ ARAŞTIRILMASI

DR. AHMET İSA CANATAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlyas Çapoğlu

ERZURUM-2022

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ahmet İsa CANATAN	**Sınav tarihi:** 19 / 12 / 2022
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. İlyas ÇAPOĞLU	
Tezin Konusu : " Uzun Süreli Glukokortikoid Kullanan Hastalarda Glukokortikoid Yan Etki Farkındalığının Araştırılması "	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU	İç Hastalıkları Endokrinoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ömer YILMAZ	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Abdullah UYANIK	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

"Uzun Süre Glukokortikoid Kullanan Hastalarda Glukokortikoid Yan Etki Farkındalığının Araştırılması" Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu'nun 23.10.2018 tarih 11 no'lu oturumunun 4 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 20.01.2022 tarih 1 no'lu oturumunun 1 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.01.2022 tarih ve 1 no'lu oturumunun 47 no'lu kararı ile Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet İsa CANATAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

TEŞEKKÜR ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Adrenal Bez 2

2.1.1. Adrenal Bez Kısımları ve Fizyolojisi 2

2.1.2. Zona Glomerüloza ve Mineralokortikoidler 3

2.1.3. Zona Fasikülata ve Glukokortikoidler 3

2.1.4. Zona Retikülaris ve Androjenler 4

2.1.5. Adrenokortikal Hormonların Taşınması ve Metabolizması 4

2.1.6. Kortikosteroidlerin Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Aktiviteleri 4

2.2. Glukokortikoidler 5

2.2.1. Biyosentez 5

2.2.2. Salgılanma ve Geribildirim 6

2.2.3. Dağılım ve Metabolizması 8

2.2.4. Fizyolojik Etkileri 8

2.2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması 9

2.2.4.2. Yağ Metabolizması 10

2.2.4.3. Protein Metabolizması 10
2.2.4.4. Stres Yanıtı 11
2.2.4.5. Anti-inflamatuvar ve Anti-allerjik Etki 11
2.2.4.6. Hematopoetik ve İmmun Sistem 12
2.2.4.7. Santral Sinir Sistemi 12
2.2.4.8. Kas ve İskelet Sistemi 13
2.2.4.9. Diğer Etkiler 13
2.3. Sentetik Glukokortikoidler 13
2.3.1. Çeşitleri ve Kullanım Yolları 13
2.3.2. Farmakokinetik 15
2.3.3. Klinik Kullanım 15
2.3.4. Yan Etkileri 16
2.3.4.1. Dermatolojik ve Görünüm 17
2.3.4.2. Oftalmolojik 17
2.3.4.3. Kardiyovasküler Yan Etkiler 17
2.3.4.4. Gastrointestinal Sistem 17
2.3.4.5. Kemik ve Kas Doku 18
2.3.4.5.1. Osteoporoz ve Fraktür 18
2.3.4.5.2. Osteonekroz 19
2.3.4.5.3. Miyopati 19
2.3.4.6. Nöropsikyatrik etkiler 19
2.3.4.7. Metabolik ve Endokrin Etkiler 20
2.3.4.8. İmmun ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkiler 21
2.3.4.9. Diğer Yan Etkiler 22
2.3.5. Takip ve Korunma 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24

3.1. Araştırmanın Nitelikleri 24
3.2. Araştırma Anket Formu 24
3.3. Veri Analizi 25
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 75
KAYNAKLAR 76
EKLER 83

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 Kortikosteroidlerin rölatif GK ve MK aktiviteleri 5
Tablo 2 Sentetik glukokortikoidler ve kullanım yolları 14
Tablo 3 Hastalarla ilgili bilgiler 28
Tablo 4 Karşılaşılan yan etkiler..... 30
Tablo 5 Eşlik eden hastalıklar 31
Tablo 6 Hastaların kullandığı ilaç sayıları ile ilgili bilgiler 33
Tablo 7 Eşlik eden hastalık sayısı ve kullanılan ilaç sayısı..... 34
Tablo 8 Hipertansif yan etki farkındalığı 35
Tablo 9 Hiperglisemi yan etki farkındalığı 37
Tablo 10 Osteoporoz yan etki farkındalığı..... 39
Tablo 11 Kardiyovasküler yan etki farkındalığı..... 39
Tablo 12 Kilo artışı ve obezite yan etki farkındalığı..... 40
Tablo 13 Gastrointestinal yan etki farkındalığı..... 41
Tablo 14 Nöropsikyatrik yan etki farkındalığı..... 41
Tablo 15 Oftalmolojik yan etki farkındalığı..... 42
Tablo 16 İmmunsupresif yan etki farkındalığı..... 43
Tablo 17 Miyopati yan etki farkındalığı..... 45
Tablo 18 Adrenal kriz yan etki farkındalığı 45
Tablo 19 Dermatolojik yan etki farkındalığı..... 46
Tablo 20 Hastaların 12 yan etki için cinsiyete göre verilen toplam cevap sayısı..... 47
Tablo 21 GK'nın 12 adet yan etkisi için kısmen veya yeterince bilme ile bilgilendirilme sayıları 49
Tablo 22 Yan etkilerin kısmen veya yeterince bilme-bilgilendirilme yüzdeleri..... 50
Tablo 23 Hastaların GK başlandıktan sonra karbonhidrat alımının cinsiyete göre dağılımı 51
Tablo 24 Hastaların GK başlandıktan sonra tuz alım miktarlarının cinsiyete göre dağılımı 53
Tablo 25 Hastaların yürüyüş egzersizi durumlarının cinsiyete göre dağılımı..... 55
Tablo 26 Hastaların vücut ağırlığı takibi ve göz, diyabet, kan basıncı, osteoporoz kontrol sıklıkları..... 61
Tablo 27 Hastaların vücut ağırlığı, boy ve bel çevrelerine ait istatistik verileri 62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Kümülatif Doz Eğrisi 29
Şekil 2 Hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre hastaların hipertansif yan etki bilgi oranı 36
Şekil 3 Diyabetes mellitus hastalığı olup olmamasına göre hastaların hiperglisemi yan etki bilgi oranı 38
Şekil 4 GK harici ek immunsupresif ilaç kullanma durumuna göre immunsupresif yan etki bilgi oranı 44
Şekil 5 GK başlamadan önce GK ilişkili hastalıkların araştırılması 51
Şekil 6 Hastaların karbonhidrat alım miktarının diyabet hastalığı olup olmamasına göre grafiği 52
Şekil 7 GK'ların hiperglisemi yan etki bilgisi ile karbonhidrat alım miktarının karşılaştırılması 53
Şekil 8 Hastaların tuz alım miktarının hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre grafiği 54
Şekil 9 GK'ların hipertansif yan etki bilgisi ile tuz alım miktarının karşılaştırılması55
Şekil 10 Hastaların günlük yürüyüş egzersizi süreleri 56
Şekil 11 Hastaların aldığı hesaplanan ortalama günlük D vitamini miktarı 57
Şekil 12 Hastaların aldığı hesaplanan ortalama günlük kalsiyum miktarı 58
Şekil 13 Hastaların vücut kitle indekslerinin dağılımı 62
Şekil 14 Hastaların bel çevresi ve VKI'ya göre diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski 63

KISALTMALAR

GK	:Glukokortikoid
MK	:Mineralokortikoid
CRH	:Corticotropin releasing hormone
ACTH	:Adrenocorticotropic hormone
LDL	:Low density lipoprotein
StAR	:Sterojenik akut regülatuvar protein
P450scc	:Kolesterol desmolaz
DHEA	:Dehidroepiandrostenedion
11β-HSD	:11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz
HDL	:High density lipoprotein
İL	:İnterlökin
RANKL	:Receptor Activator of NF-B Ligand
GIO	:Glukokortikoidin indüklediği osteoporoz
SS	:Standart Sapma
VKİ	:Vücut kitle indeksi
DEXA	:Dual energy X-ray absorptiometry
IU	:International Unit – Uluslararası Birim

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden tıbbi bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen ve tez sürecinde değerli emekleriyle bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU'na teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle bana desteklerini hiç esirgemeyen Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süreci boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan Atatürk Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım. Verdikleri emeklerden dolayı kendilerine minnettarım. Kendisinden hekimlik mesleğine ve hayata dair çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Güngör AKÇAY'a teşekkür etmeyi borç bilirim.

Dahiliye Anabilim Dalı'dan mezun olmuş ve hala aktif olarak çalışan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte bana destek olan ve onlarla az ilgilenmek zorunda kalmama rağmen hiç kırılmayan, hep anlayışla karşılayan aileme ve dostlarıma minnettarım.

Dr. Ahmet İsa Canatan

ÖZET

Canatan Aİ. Uzun süre glukokortikoid kullanan hastalarda glukokortikoid yan etki farkındalığının araştırılması. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2022.

Bu çalışmada hastaların glukokortikoid (GK) yan etki farkındalığının araştırılması amaçlanmıştır. Tanımlayıcı tipte tek merkezli çalışma olarak, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde çalışmayı kabul eden 117 hastaya yüz yüze anket yapılmıştır. Hastaların (%41 kadın, %59 erkek; ortalama yaş 44,4 ± 14,3; GK kullanım süresi ortalaması 58,5 ay, medyan 40 ay; kümülatif doz ortalaması 10396,38 mg, medyan 7500 mg), %91,5'i en az bir GK yan etkisiyle karşılaşmıştır. Sorulan 12 yan etkide en çok bilineni kilo artışı – obezite (%76,1) olmuştur. Sonrasında en sık bilinen yan etkiler immunsupresif (%54,7), hipertansif (%47,9), osteoporoz (%47), kardiyovasküler (%47), hiperglisemi (%45,3), adrenal kriz (%41,9) olarak sıralanmıştır. Hastaların daha az bilgisinin olduğu yan etkiler ise miyopati (%37,6), dermatolojik (%32,5), gastrointestinal (%31,6), oftalmolojik (%29,9) ve nöropsikyatrik (%29,1) etkilerdir. Kadınların, erkeklere göre yan etkiler konusunda kısmen daha bilgili olduğu görülmüştür. Hastaların cinsiyet ve yaşı ile yan etki bilgilendirilmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. GK yan etkileri için korunma ve takibinde hastaların yeterlilikleri değerlendirildiğinde hastaların tuz tüketimini tamamen bırakma veya %50'den fazla azaltma (%69,3), altı ay ve daha kısa aralıklarla vücut ağırlığı takibi (%64,1), karbonhidrat alımını kısmen veya %50'den fazla azaltma (%61,5), üç ay ve daha kısa aralıklarla kan basıncı ölçümünde (%54,7) daha duyarlı olduğu görülmüştür. Günlük 800 IU ve üzeri D vitamini alımı (%29,9), günlük 30 dakika ve üzeri yürüyüş egzersizi (%26,5), yıllık göz muayenesi (%17,1), altı ay ve daha kısa aralıklarla diyabet kontrolünde (%16,2) kısmen duyarlılık saptanmıştır. Yıllık kemik kütlesi ölçümüyle osteoporoz kontrolü (%9,4), günlük 1200 mg ve üzeri kalsiyum alımı (%7,7), osteoporoz için anti-rezorptif tedavi (%0,9), günlük ağırlık kaldırma egzersizi (%0,9) ise oldukça düşük değerlerdedir. Bu sonuçlar, hastaların GK yan etkileri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Glukokortikoid, kortikosteroid, farkındalık, yan etki

ABSTRACT

Canatan Aİ. Investigation of awareness regarding glucocorticoid side effects in patients with long-term glucocorticoid use. [Thesis in Specialization in Medicine]. Erzurum: Atatürk University; 2022.

This study aims to investigate the patients' awareness regarding glucocorticoid-induced side effects. Designed as a single-centered descriptive study, the study was carried out on 117 voluntary patients in Atatürk University Research Hospital through a face-to-face survey. Of patients (women 41%, men 59%; mean age 44.4 ±14.3; mean glucocorticoid therapy duration 58.5 months, median 40 months; mean cumulative dosage 10396.38 mg with median 7500 mg), 91.5% reported at least one side effect associated with glucocorticoid use. 12 side effects were asked to patients and weight gain – obesity (76.1%) was the most known side effect by patients. This one was followed by immunosuppressive side effects (54.7%), hypertensive (47.9%), osteoporosis (47%), cardiovascular (47%), hyperglycemia (45.3%), adrenal crisis (41.9%) respectively. Lesser known side effects by patients were myopathy (37.6%), dermatologic (32.5%), gastrointestinal (31.6%), ophthalmologic (29.9%) and neuropsychiatric (29.1%). Women were partially more knowledgeable about side effects than men. No significant association was found between patients' age or gender and being informed about side effects. Patients were assessed on prevention and screening of glucocorticoid-induced side effects and it was reported that patients were more responsive on decreasing salt consumption totally or more than fifty percent (69.3%), screening weight gain per six months or less (64.1%), decreasing carbohydrate consumption partially or more than fifty percent (61.5%), measuring blood pressure per three months or less (54.7%). Patients were less responsive to vitamin D supplementation of the daily dose of 800 IU and more (29.9%), walking 30 minutes and more a day (26.5%), having annual eye exam (17.1%), diabetes control per six months or less (16.2%). Patients had very low responsiveness on osteoporosis screening by bone density test (9.4%), calcium supplementation of the daily dose of 1200 mg and more (7.7%), antiresorptive therapies for osteoporosis (0.9%), daily weight lifting exercises (0.9%). These results indicate that patients need to acquire more knowledge about glucocorticoid-induced side effects.

Key Words: Glucocorticoid, corticosteroid, awareness, side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukokortikoidlerin tarihçesi daha eski olmakla beraber 1948'de ilk kez romatoid artrit tedavisinde kullanılmıştır (1). Bu tarihten sonra pek çok farklı tedavi ve uygulamada yaygın bir kullanım alanı bulan GK'ların çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler, adrenal yetmezlik gibi hayatı tehdit eden durumlardan Cushingoid görünüm gibi estetik kaygıya yol açan geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir.

İlaç yan etkileri, hastalıktan bağımsız olarak kullanılan ilacın kendisine ait istenmeyen etkilerdir. Bu etkiler, bazen mevcut hastalıktan daha fazla morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu nedenle GK'ların yan etkilerinin bilinmesi, hastalığın kendisi kadar önem arz edebilmektedir. Ayrıca kullanılan ilaç yan etkilerin bilinmesi, hastanın kendi hastalığıyla ilgili bilgisi ve bilincinin bir parçasıdır. Hastanın yan etki hakkında bilgi ve değerlendirmesi, tedavi hakkındaki kararını ve tedaviye uyumunu etkileyecektir (2). Avrupa Romatoloji Topluluğu çalışma grubu, hastaların GK tedavi uyumu için hastaların yan etkiler konusunda bilgilendirilmesini tavsiye etmektedir (3). Bu nedenlerle literatürde ilaç yan etki sıklığının yanında farkındalığına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada hastaların GK yan etki farkındalığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 117 hastaya anket yoluyla sorular yöneltilmiştir. Sorular; hastanın öyküsü, ilaç yan etki bilgisi ve tedbir bölümlerini içermektedir. Öykü bölümünde GK kullanım sebebi, süresi, dozu gibi sorulan sorularla GK ilacı ile ilgili tanımlayıcı bilgiler edinilmeye çalışılmıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet gibi hastaya ilişkin temel bilgiler kaydedilmiştir. Böylelikle sürece ilişkin durumların ve araştırmaya kaynaklık eden temel bilgilerin anlaşılması hedeflenmiştir. Çalışmanın merkezi olan ilaç yan etkisi bölümünde, GK yan etkilerine dair bilgi ve bilgilendirilmeyi içeren sorular sorulmuştur. Her bir yan etki için, bilgi ve bilgilendirilmeye dair ayrı bir soru sorularak ilgili yan etki hakkında hastanın farkındalığının doğrudan tespit edilmesine çalışılmıştır. Son bölüm olan tedbir ve tedavi bölümüyle de GK'nın yan etkilerine yönelik korunma, tedavi ve takip durumları anlaşılmaya çalışılmıştır. Böylelikle yan etki farkındalığının, uygulamadaki karşılığının tespit edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (MK), hayatın sürdürülmesi için gerekli hormonlardır. Adrenal bez tarafından salgılanan bu hormonlar, hipotalamus ve hipofiz bezinin salgıladığı *corticotropin releasing hormone* (CRH) ve *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) kontrolü altında salınımlarını sürdürmektedir. Bu hormonların sentetik formları da geliştirilmiştir.

2.1. Adrenal Bez

Adrenal bezlerin her biri yaklaşık dört gr ağırlığında olup her iki böbreğin üst kutuplarına yerleşmiştir (4,5).

2.1.1. Adrenal Bez Kısımları ve Fizyolojisi

Adrenal (surrenal) bez; korteks ve medulla olarak iki kısma ayrılır. Korteks bezin %80'ini; medulla ise %20'sini oluşturur. Adrenal medulla, sinir sistemiyle direkt ilişkilidir. Adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salgılanır (4).

Adrenal medulla, sempatik ve parasempatik sinirlerle sempatoadrenal sistemi oluşturur. Splanknik sinirlere ait preganglionik lifler, adrenal medulladaki kromaffin hücreleri uyararak katekolaminerjik hormonların salgılanmasına sebep olur. Bu nedenle adrenal medulla, sempatik sinir sisteminin uzantısı olarak kabul edilir. Aksonal uzantısı olmayan özelleşmiş bir gangliondur. Kromaffin hücreler katekolamin hormonları sentezler, depolar ve kana verir. Böylelikle adrenal medulla aynı zamanda endokrin bir bez olarak kabul edilir (6).

Adrenal medulladan sentezlenen epinefrin (adrenalin) kana verilirken, norepinefrin (noradrenalin) ise sempatik sinir sisteminde sentezlenir. Noradrenalin, postsinaptik aralığa nörotransmitter olarak salgılanır. Epinefrin soğuk, şok ve stres durumlarında salgılanır. Adrenal medullanın hormonları, karaciğer ve iskelet kasında glikojenolizi ve yağ dokusunda lipolizi uyarır. Epinefrin sadece adrenal medullada sentezlenirken, noradrenalin adrenal bez dışında da sentezlenir. Bu hormonlar hayati olmamakla beraber stres uyumunu sağlarlar. Kortizol, norepinefrini epinefrine katalizleyen feniletanolamin N-metil transferazın aktivitesini artırır. Katekolaminlerin yarı ömrü 10-30 saniye olup karaciğer ve kas dokuda inaktif edilir (6).

Adrenal korteksten salgılanan hormonlara 'kortikosteroid' ismi verilir. Korteks fonksiyonel olarak üç kısma ayrılır: Zona glomerüloza, zona fasikülata ve zona

retikülaris. Ağırlıklı olarak zona glomerülozadan mineralokortikoidler, zona fasikülatadan glukokortikoidler ve zona retikülaristen androjenlar sentezlenir (4,6).

Adrenal steroid hormonlar, kolesterolden sentezlenir. Kolesterolün ana kaynağı ise yaklaşık %80 oranında dolaşımdaki *low density lipoprotein* (LDL) kolesteroldür. LDL-kolesterol, hücrelerarası sıvıdan endositoz ile adrenal hücrelere alınır. ACTH'ın uyarısı ile esteraz enzimi, kolesterolü serbestleştirir. Adrenal steroid üretimi sitokrom P450 ailesi enzimleri gerçekleştirir. Bu enzimler, karbonmonoksiti 450 nm'de absorbe etmesinden dolayı bu isimle anılmışlardır. Serbestleştirilen kolesterolü mitonkontriye sterojenik akut regülatuvar protein (StAR) taşır. Serbestleştirilen kolesterol, mitokondriye alınarak kolesterol desmolaz (p450scc) enzimiyle pregnolona çevrilir. Bu reaksiyon hız kısıtlayıcı basamaktır ve tüm tabakalarda mevcuttur. ACTH, bu reaksiyon için elzemdir. ACTH ayrıca StAR'ı uyarır. Kortizol ve aldosteron salgısı kendisine ait özel faktörlerle kontrol edilir (4,6–8).

2.1.2. Zona Glomerüloza ve Mineralokortikoidler

Zona glomerüloza, adrenal korteksin %15'ini oluşturur. Mineral dengesinde önemli rol oynadıkları için bu kısımdan salgılanan hormonlara mineralokortikoid ismi verilmiştir. Korteksin sadece bu kısmında aldosteron sentaz (11β-hidroksilazın ikinci formu) vardır; dolayısıyla aldosteron sadece burada sentezlenir. ACTH, 11β-hidroksilazın ikinci formunu uyarmaz. 17α-hidroksilaz enzim aktivitesi de çok düşük olduğu için kortizol üretimi minimaldir ya da yok kabul edilir. Adrenal MK aktivitenin yaklaşık %90'ı aldosterona aittir. Aldosteron ayrıca adrenal bez dışında böbrek tübül epitel hücrelerinden sentezlenir. Hücredışı sıvıdaki anjiotensin-2 ve hiperpotasemi ile sentezi uyarılır. Sentezin başlaması için ACTH uyarısı elzemdir. Az miktarda salgılanan diğer steroidler ise 11-deoksikortikosteron ve kortikosterondur. Aldosterona kıyasla daha az MK aktiviteye sahiptirler (4,6–8).

2.1.3. Zona Fasikülata ve Glukokortikoidler

Zona fasikülata, korteksin %75'ini oluşturur. Glukoz konsantrasyonunun artırılmasında önemli rol oynadıkları için glukokortikoid ismi verilmiştir. Yağ ve protein metabolizmasında da önemli etkileri vardır. Hipotalamo-hipofizer aks kontrolündedir. Hücrelerin salgısı büyük oranda ACTH uyarısıyla olur. En güçlü salınan GK ise kortizoldür (hidrokortizon) ve GK aktivitenin %95'ine sahiptir.

Kortikosteron ise GK aktivitenin %4'ünü sağlayıp daha az aktiftir. Az miktarda seks steroidleri de salgılanır (4,9).

2.1.4. Zona Retikülaris ve Androjenler

Adrenal korteksin geri kalan kısmını oluşturur. ACTH aracılığı ile hipotalamo-hipofizer aks tarafından kontrol edilir. Ağırlıklı olarak dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-sülfat sentezlenir. Androstenedion üretimi minimaldir. Östrojen ve glukokortikoid ise çok az miktarda sentezlenir (4,8).

2.1.5. Adrenokortikal Hormonların Taşınması ve Metabolizması

Kortizolün %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Korzitolün çoğu kortizol bağlayıcı globülin (transkortin)'e bağlıdır. Az miktarda ise albümine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlandığı için yarı ömrü 60-90 dakika kadar uzundur (4).

Aldosteronun ise %60'ı plazma proteinlerine, %40'ı ise plazmada çözünmüş şekilde serbest olup yarı ömrü 20 dakikadır. Aldosteron ve kortizolün plazma proteinlerine bağlı olması onlara depo işlevi kazandırır (4).

Steroidler temel olarak karaciğerde yıkılırlar. İnaktif şekilleri olan glukuronik asit ve sülfatlara çevrilirler. Yıkım ürünlerinin %25'i safrayla, geri kalan kısmı ise idrarla atılır (4).

2.1.6. Kortikosteroidlerin Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Aktiviteleri

Adrenal korteksten salgılanan en güçlü MK aldosterondur. Diğer bir MK ise az miktarda sentezlenen deoksikortikosteronundur ve aktivitesi aldosteronun 1/30'u kadardır. Kortikosteron, kortizol ve kortizonun da hafif derecede MK aktivitesi vardır. Kortizolün MK aktivitesi aldosteronun 1/3000'i kadar olmasına karşın plazma konsantrasyonu aldosteronun yaklaşık 2000 katıdır. Bu nedenle kortizolün MK aktivitesi azımsanmayacak kadar fazladır. Bir diğer hususta kortizolün MK reseptörlerine karşı affinitesi yüksektir. MK reseptörü bulunduran hücreler 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (11-βHSD)-2 enzimi ile kortizolü kortizona çevirir. Kortizon, MK reseptörüne bağlanamadığı için MK etkisinden kaçınılmış olur (4).

Sürrenal bezden salgılanan en potent GK, kortizoldür. Adrenal bezdeki GK aktivitenin yaklaşık %95'ini oluşturur. Kortizonun GK aktivitesi, hemen hemen kortizol kadar vardır. Kortikosteronun GK aktivitesi ise kortizole göre daha zayıftır.

Kortikosteroidlerin MK ve GK aktiviteleri, plazma konsantrasyonu ve 24 saatte ortalama salgı miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1 Kortikosteroidlerin rölatif GK ve MK aktiviteleri

Adrenal Steroidler	Plazma Derişimi*	Ortalama Salgı Miktarı**	Glukokortikoid Aktivite	Mineralokortikoid Aktivite
Kortizol	12	15	1	1
Kortikosteron	0,4	3	0,3	15
Aldosteron	0,006	0,15	0,3	3000
DEOC[1]	0,006	0,2	0,2	100
DHEA[2]	175	20	-	

[1] Deoksikortikosteron, [2] Dehidroepiandrosteron; *mcg/100ml, **mg/24 saat

2.2. Glukokortikoidler

Glukoz konsantrasyonunu artırmada önemli rol oynadıkları için glukokortikoid ismi verildiğine değinilmişti. Ağırlıklı olarak zona fasikülatadan, az miktarda zona retikülaristen sentezlenir. CRH ve ACTH aracılığıyla hipotalamo-hipofizer aks kontrolündedir (7).

2.2.1. Biyosentez

Glukokortikoidler, diğer steroidler gibi 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler ve kolesterolden sentezlenir. Kolestrol kaynağı ağırlıklı olarak dolaşımdaki LDL-kolesteroldür. Az miktarda hücre içerisinde asetattan de novo ile üretilebilir (4,8,10,11). Diğer bir husus ise abetalipoproteinemide plazmada apolipoprotein B ve LDL yoktur. Ancak hastalarda bazal kortizol üretimi vardır. Aynı şekilde LDL reseptör defekti olan ailesel hiperkolesterolemide de bazal kortizol üretimi devam etmektedir. *High density lipoprotein* (HDL)'e bağlı kolesterol transfer eden scavenger reseptörü (sınıf 2, tip1) ile durum açıklanabilir. Bu reseptörün sıçanlarda iatrojenik defekti sonucu plazmada HDL-kolesterol seviyesinin artmasına rağmen idrar kortizol metabolitleri azalır ve kortikotropine kortizol yanıtı düşer. Sıçanlarda adrenal yetmezlik semptomları görülür (8).

Glukokortikoid sentezi 4 basamakta gerçekleşir: Serbest kolesterol oluşumu, pregnolon oluşumu, izomerizasyon ve dehidratasyon, hidroksillenme (10).

Hücre içine alınan LDL-kolesterol, kolesterol esteraz ile serbestleştirilir. Serbest kolesterol, mitokondride kolesterol yan zincirini koparan sitokrom P450 ailesinden P450scc ile pregnolona dönüştürülür. Aminoglutemid, p450scc'nin kuvvetli bir inhibörüdür. ACTH, serbest kolesterol oluşumu için LDL reseptörü sayısını artırır ve kolesterol esterazı indükler; ayrıca serbest kolesterolü mitokondriye taşıyan enzimlerin sayısını da artırır. Kolesterolün pregnolona dönüşümü katalizleyen p450scc'yi de uyarır. Bu nedenlerden ötürü kortikosteroid sentezi için ACTH elzemdir (4,10,12).

İzomerizasyon, pregnolonda beşinci ve altıncı karbonlardaki çift bağın beşinci ve dördüncü karbonlara kaydırılmasıyla gerçekleşir. Endoplazmik retikulumda 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz-2 enzimi ile üçüncü karbondaki hidroksil, keto grubuna dönüştürülür. Bu reaksiyon sonucunda progesteron oluşur (8,10).

Progesteron'un 17.karbonu, 17α-hidroksilaz ile hidroksillenerek 17-hidroksiprogesteron oluşturulur. 17-hidroksiprogesteron'un 21.karbonu düz endoplazmik retikulumda 21β-hidroksilaz ile ikinci kez hidroksillenir ve sonucunda 11-deoksikortizol oluşur. 11-deoksikortizolün 11.karbonu, mitokondriyal enzim olan 11β-hidroksilaz'ın birinci formuyla hidroksillenerek kortizol oluşumu gerçekleşir. Kortizol, progesteronun 17, 21 ve 11 numaralı karbonlarının hidroksillenmiş halidir. Bu üç enzimde sitokrom P450 ailesinin üyesidir. Ortamda oksijen ve indirgenmiş nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH) fosfata ihtiyaç duyarlar. ACTH ayrıca 17α-hidroksilaz, 21β-hidroksilaz ve 11β-hidroksilazın birinci formunu da uyarır (6,8,10).

Zona fasikülatada ikinci bir reaksiyon kortikosteron üretimidir. Progesteronun 17α-hidroksilaz enzimi ile katalizlenmeden sırasıyla 21β-hidroksilaz ve 11β-hidroksilazın birinci formuyla hidroksillenmesiyle kortikosteron oluşur. Ancak baskın enzim, 17α-hidroksilaz olduğu için kortikosteron üretimi çok azdır. 17α-hidroksilaz eksikliğinde tek bu yol kalacağı için aşırı miktarda kortikosteron üretimi olur (8).

2.2.2. Salgılanma ve Geribildirim

Kortikosteroid sentezi için ACTH elzemdir. ACTH, CRH aracılığı ile diürnal salgılanır. CRH salgısının sinirsel kontrolü ekstra-hipotalamiktir. İki farklı uyarının biri amigdaladan diğer ise bazı ön beyin yapılarından gelir. Bazal salgı ve diürnal ritm

sağlanır. Ayrıca stres cevabı olarak da salgılanan CRH beyin sapının retiküler formasyonu ve bazı ön beyin kısımlarınca da uyarılır. Vazopressin, kolinerjik ve serotonerjik uyarılar, CRH salgısını artırırken gama amino bütirikasit salgısı CRH'yı azaltır. İnflamatuvar lökositlerin salgıladığı sitokinler (interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa) de CRH salgılayan hücreleri uyarır ve ACTH salgısı artar. ACTH adrenal korteksi spesifik reseptörü melanokortin-2 ile uyarır. İkincil haberci sistemi olarak da siklik adenozin monofosfatı kullanır (8,10).

Glukokortikoidler, adrenal kortekste depolanmazlar. ACTH, steroid sentezini ilk birkaç dakika da başlatır. Kan konstanrasyonu ortalama 12mcg/100ml'dir. Kortizolün günlük salgı hızı ise 15-20 mg'dır. Kandaki kortizol seviyesi arttığında negatif geribildirim yoluyla CRH ve ACTH baskılanır. Bu baskılanma kortizolün miktarı ile değil konsantrasyonunun değişme hızıyla alakalıdır. Birkaç dakika içinde başlar, yaklaşık 10 dakika kadar sürer. Bu durum çabuk başlayan inhibisyon olarak tanımlar. Endojen GK'ların yaptığı fizyolojik inhibisyon türüdür. İkinci inhibisyon türü ise sentetik steroidlerin inhibisyonudur. Bu inhibisyon, ilacın dozu ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Hipotalamus ve hipofizdeki GK reseptörlerinin uyarılmasıyla, CRH ve ACTH sentezi baskılanır. Bu duruma geç inhibisyon denir. Saatler sonra başlar ve daha uzun sürer (7,10).

GK'lar, CRH ve ACTH'ya bağımlı olarak gün içi değişim gösterir. Günde 7-15 kez epizodik değişim gösterir. Her epizoddan sonra kortizol düzeyi ACTH'yı baskılayacak düzeye çıkar. Kortizol seviyesi düşmeye başlayınca belli bir noktadan sonra ACTH üzerindeki baskılanma kalkar ve bir sonraki epizod başlar. Normal uyku düzenini sürdüren kimselerde sabahın erken saatlerinde (genellikle saat 4-8 arası) kortizol salgısı artar. Saat 7 civarında pik değere ulaşır. Günlük salgının %70'i gece yarısı ile sabah saat 9 arasındadır. ACTH salgısı, kortizol salgısına paralel bir seyir gösterir. Endojen ve eksojen GK'ların, ACTH üzerine baskılama düzeyi de gün içi değişiklik gösterir. ACTH salgısının hızlı olduğu zamanlarda inhibisyon etkisi daha azdır. Travma, cerrahi girişim, ağır hastalık durumu, şok, sepsis, anksiyete, hipoglisemi gibi stres oluşturan durumlar kortizol salgısını 10 katına kadar artırabilirler. Cushing sendromunda ise kortizol salgısı ileri derecede artar ve gün içi ritm küntleşir (10).

2.2.3. Dağılım ve Metabolizması

Plazmada kortizol, yaklaşık %75 oranında transkortine bağlıdır. Geri kalan %22'si albümine bağlı olup %8'i ise serbest formda bulunur. Transkortinin plazma düzeyi 3-4 mg/dl civarında olup yaklaşık 28 mcg/dl kortizol ile doymuş hale gelir. Bu seviyeden sonra kortizolün serbest fraksiyonu artar. Kortizol metabolizması hızlanır. Gebelik ve östrojen tedavisi, plazma kortizol seviyesini yükseltirken serbest kortizol miktarı pek artmaz. Bunun sebebi transkortinin de paralel bir şekilde artmasıdır (6,10).

Kortizol, temel olarak karaciğerde metabolize edilir. Az miktarda diğer dokularda da metabolize edilebilir. Kortizolün plazma yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Metabolizması üç yoldan olur. Birinci yolak hidrojenazlarla çift bağın indirgenmesi ve hidroksil gruplarının (özellikle 3-hidroksil) glukorünik asit veya sülfatla konjuge edilmesidir. Kortizolün esas metaboliti tetrahidrokortizoldür. Suda çözünür ve böbreklerden ıtrah edilir. İkinci yol ise dehidrojenaz enzimi ile GK aktivitesi zayıf olan kortizona oksitlenir. Kortizon da tetrahidrokortizon olarak ıtrah edilir. Üçüncü yolak ise kortizolün 6α-pozisyonunda hidroksillenmesidir. Karaciğer enzimi olan 6α-hidroksilaz, fenobarbital gibi ilaçlarla indüklenebilir. Kortizolün yaklaşık %5'i 17-ketosteroid olarak böbrekle ıtrah edilir. Ancak idrarda 17-ketosteroid bileşiklerinin ana kaynağı DHEA'dır (10).

Kortizol üretimi ve salgılanmasının değerlendirilmesi için kortizolün plazma ve idrar düzeyleri *radioimmunoassay* yöntemi ile ölçülür. 24 saatlik toplanan idrarda serbest kortizol miktarı ise en iyi göstergedir (10).

2.2.4. Fizyolojik Etkileri

GK reseptörleri beşinci kromozomun uzun kolunda (5q31.3) kodlanmıştır (13). GK'ların hedef hücrelerde kendisine ait GK reseptörü vardır. Ayrıca MK reseptörlerine de yüksek affinite gösterdiği bilinmektedir. GK reseptörü; ligand bağımlı nükleer reseptör süperfamilyasından bir transkriptsiyon faktörüdür. Nükleuslu tüm hücrelerde bulunur. İnaktif olduğu zaman çoğunlukla sitoplazmadadır. Bundan dolayı kortizol hemen hemen tüm vücut hücrelerinde metabolizma, apoptoz, farklılaşma ve gelişme üzerine etkileri vardır. Serbest GK reseptörleri ısı şoku proteinleri ve immunofilinlere bağlı vaziyette olup GK'ya yüksek affinite gösterir. GK kendi reseptörüne bağlanınca ısı şok proteinleri ve immunofilinler ayrılır; hormon-reseptör kompleksi çekirdeğe taşınır. Nükleusta kendine ait GK yanıt elemanına

bağlanarak genellikle ilgili gen transkripsiyonunu artırır. Prolaktin ve ACTH'yı kodlayan gen birimini ise inhibe ederler. Aynı şekilde inflamasyon ve immun reaksiyonlarda rol oynayan sitokinlerin kodlandığı gen birimlerini inhibe ederler. Bu tür etkilerine GK'ların genomik etkileri denir. Mesajcı ribonükleik asit sentezi, protein sentezi gibi süreçler gerektirdiği için birkaç saatlik süre gerekir (10,14).

GK'ların saniyeler ve dakikalar içerisinde hedef hücreleri etkilediği gösterilmiştir. Akut astım krizinde bronkodilatatör etkisi bu duruma örnek verilebilir. Non-genomik etki mekanizmaları dört ana başlık altında belirtilebilir; Membrana bağlı GK reseptörü, sitozolik GK reseptörü, hücre membranında direk fizyokimyasal reaksiyon etkisi ve mitokondriyal sinyal. GK'lar sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu azaltıp artırabilirler. Örneğin; akut astım krizinde hücrelerde MK reseptörü üzerinden kalsiyumu azalttığı gösterilmiştir. Yine bir çalışmada ise ciklet balığında GK maruziyeti sonrasında hipofiz hücrelerinde kalsiyumu azaltma yoluyla prolaktini inhibe ettiği gösterilmiştir. Fare düz kaslarında kalsiyumu artırdığı bu yolla epinefrin etkisini artırdığı görülmüştür. Bu etkileri hücre membranındaki gamaamino bütirik asit-A, glisin, N-metil D-aspartat reseptörleri veya G-proteini üzerinden yapıldığı düşünülmektedir. Bu reseptörlerde GK steroidal bağlanma noktaları deneysel olarak kanıtlanmıştır (10,15).

Glukokortikoidlerin non-genomik etkilerine dair diğer bir mekanizma ise endotelyal nitrik oksit sentaz düzeyini artırmasıyla anti-iskemik, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etki göstermesidir. İndüklenebilir nitrik oksit sentazın düzeyini artırmasıyla meme kanser hücrelerinde de apoptozu tetikler. Kortizolün bir başka etkisi ise beş dakikadan daha kısa bir sürede *N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* inhibisyonu yaparak nötrofilllerde granül oluşumunu engeller (15).

2.2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğerde glukojenoliz hızını 6-10 kat civarında artırırlar. Glukojenoliz için gerekli tüm enzimleri uyarır. Karaciğer dışı dokulardan aminoasitlerin mobilizasyonuna neden olur. Glukojenolizin sonucu olarak karaciğerde glukojen deposu belirgin bir şekilde artar. Karaciğerde insülinin etkilerini antagonize eder; glukagon ve epinefrin ise kortizolün glukoneogenez etkisini pekiştirir (4,6,10).

Tüm vücut hücrelerinin glukoz kullanımını orta derecede azaltır. Özellikle kas dokusunda insülin direnci oluşturarak glukoz kullanımını baskılar. Bir diğer yol ise NADH oksidasyonunu yavaşlatması ve glikolizin azaltılması olabilir (4).

Karaciğerde glukoz üretimin artırılması ve vücut hücrelerindeki glukoz kullanımın azaltılmasının sonucu olarak kan glukozu yükselir. Yüksek miktarda kortizol, kas ve yağ hücrelerinde insüline direnç oluşturarak hipergliseminin devamlı hale gelmesini sağlar. İnsülin etkisizliğinin diğer bir mekanizması da kortizol salgısı sonucu mobilize olan yağ asitlerinin dokulardaki insülin etkisini bozmasıdır. Sonuç olarak hipergliseminin devamlı olması adrenal diyabeti oluşturur. Ayrıca adrenal diyabette insüline direnç olacağından pankreatik diyabetteki insülin yanıtı alınamaz (4,10).

Kortizol eksikliğinde normoglisemi, sürekli ve yeterli miktarda besin alımıyla sürdürülebilir. Açlık durumda hipoglisemi gelişir. Karaciğer ve çizgili kaslarda glukojen depoları azalmış ve insüline duyarlılık artmıştır (10).

2.2.4.2. Yağ Metabolizması

Yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu artırır. İnsülinin anti-lipolitik etkisini antagonize edeler. Plazmada serbest yağ asidi düzeyi artar. Bu durumun mekanizması tam bilinmemekle beraber trigliserid depolanması için gerekli olan alfa-gliserofosfat glikoliz sonucu oluşmaktadır. Kortizolin yağ dokusunda glukoz kullanımının azalttığı hatırlanacak olursa bu durum açıklanabilir (4,10). Ekstremitelerde lipolizi uyarmasına karşın göğüs ve baş bölgesinde yağ depolanmasını artırır. Santra-pedal yağlanma yaparak özel bir şişmanlık tipine sebep olur (4,6).

2.2.4.3. Protein Metabolizması

Karaciğer ve plazma proteinleri hariç tüm vücut protein depolarını azaltır. Bu etkisini hem protein sentezini azaltarak hem de protein yıkımını artırarak yapar (anti-anabolik ve katabolik etki). Özellikle kas ve lenfoid dokudaki etkisi belirgindir. Bunun sonucu olarak ileri derecede kas güçsüzlüğü ve bağışıklığın baskılanmasına sebep olur (4,10).

Kan aminoasitleri artarken karaciğer dışı dokulara aminoasit transportu azalır. Ayrıca bu dokulardan protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitlerin kana salınmasını da sağlar. Karaciğere aminoasit transportunu diğer dokuların aksine artırır. Bu olayların sonucu olarak; karaciğerde protein sentezi ve karaciğerden sentezlenen

plazma proteinleri artar. Karaciğerde aminoasit transportu artacağı için glukoneogenez de artar. Üre ve amonyak oluşumunun fazlalaşmasıyla idrarla azot kaybı artar ve azot dengesi negatif yöne kayar (4,10).

2.2.4.4. Stres Yanıtı

Kortizol, stres anında ve devamında yaşamsal olarak gereklidir. Bu adaptasyon için beyin ve vücudun temel enerji maddesi olan kan glukoz seviyesi artırılır (10,14,16).

Fizyolojik ve nörolojik streslerin hemen hepsi ACTH salgılanmasına sebep olur. Dakikalar içerisinde kortizol salgısı artar. Travma, enfeksiyon, cerrahi operasyonlar, aşırı sıcak ve soğuk, norepinefrin ve sempatomimetik ilaç enjeksiyonu ve yıpranmaya sebep olan her hastalık strese dolayısıyla kortizol salgısına sebep olur. Kortizolün bu durumlarda artmasının hayvanda aminoasit ve yağ asitlerinin serbestlenmesi yaşamsal proteinler için kullanılabilir. Tüm vücuttaki proteinler serbestlenmedikçe kasın kasılabilir ve nöronların proteinleri gibi yapısal proteinlerin mobilize edilmemesi bu varsayımı desteklemektedir (4).

2.2.4.5. Anti-inflamatuvar ve Anti-allerjik Etki

Travma, infeksiyon veya başka bir şekilde doku hasarı oluşmaya başladığı zaman inflamasyon başlar. Kortizol, alt kısımda belirtilen inflamasyonun beş temel aşamasına etki eder. Bunlar:

1) İnflamasyonu tetikleyen histamin, bradikinin, proteolitik enzimler gibi mediyatörlerin hasarlı dokudan salınımı

2) Hasarlı alanda kan akımının artması

3) Kılcal damarlardaki geçirgenlikle büyük miktardaki plazmanın sızması ve ödem oluşturması

4) Lökositlerin infiltrasyonu

5) Doku iyileşmesi (4).

Lökositlerin inflamasyon alanına göçünü ve hasar görmüş hücreleri fagosite etmesini azaltır. İnflamayon alanına göçü; nötrofillerin endotele bağlanması için gereken endotel lökosit adezyon molekülü-1 ve intrasellüler adezyon molekülü-1'in sentezini inhibe eder. Ayrıca lenfosit yapımını belirgin bir şekilde baskılar. İnflamasyon alanında T-lenfositlerin ve antikorların azalmasıyla inflamasyon

zayıflatılır. Direkt olarak lökositlerden interlökin (İL)-1'in serbestleşmesini azaltarak ateşi düşürür (4,6,10).

Başlamış inflamasyonu azaltması, inflamatuvar mediyatörlerin bloke edilmesidir. Araşidonik asit metabolitlerini (siklooksijenaz-2 enzim inaktivasyonu), akut faz proteinlerini ve kompleman-3'ü inhibe ederek bu olayı gerçekleştirir. Ayrıca İL-1, İL-2, İL-6, interferon gama, tümör nekrozis faktör-α'yı da inhibe eder (4).

Alerjik reaksiyonlarda antijen-antikor etkileşimini etkilemese bile inflamasyonu baskılayarak allerji tedavisinde de kullanılabilir (4).

2.2.4.6. Hematopoetik ve İmmun Sistem

İmmun yanıtın aşırı miktarda artıp vücuda zarar vermesini önler. Makrofaj aktivasyonunu ve bu hücrelerden İL-1 salgısını inhibe eder. Makrofajların migratuvar inhibitör faktör tarafından uyarılıp inflamasyon alanından kalmalarını engeller. Uyarılmış makrofajlar İL-1 varlığında T-lenfositleri aktive eder. GK'lar İL-1 üzerinden T-lenfosit aktivasyonunu kısmen inhibe eder. Yine aktive edilmiş T-lenfositlerin proliferasyonu ve sitotoksik T-lenfositlere dönüşümünü İL-2 üzerinden engeller. İL-2'nin B-lenfositleri aktive etmesini önler. Kortizolün non-genomik immunsupresif etkisi T-cell reseptör ilişkili protein kompleksi üzerinedir. Protein kinaz aktivasyon ve fyn-protoonkogeni aktivasyonu yapar (10,14).

Adrenal korteks yetersizliğinde ise anemi, nötropeni, lenfositoz, monositoz ve eozinofili gerçekleşir (10).

2.2.4.7. Santral Sinir Sistemi

GK'lar davranış ve ruh halini etkilerler (17).Santral sinir sisteminde hafif eksitatör etki yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artma gösterirler. Konvülziyon eşiğini düşürürler (10).

Kortizol eksikliğinde; hücreiçi ve dışı sodyum-potasyum oranları bozulur ve bu sebeple beynin uyarılabilirliği azalır. Buna karşın konvülziyon eşiği düşer (10).

Elektroensefalografi'de kortizol eksikliği ya da fazlalığı normal alfa ritmine göre daha yavaş bir elektriksel aktivite görülmesine neden olur. Ayrıca santral sinir sistemi nöronlarının, özellikle hipokampüs ve hipotalamus gibi, MK ve GK reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Genomik olmayan etkileri ile bu bölgedeki sinaps modülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bir non-genomik

etki de membranda G-proteini etkileyerek prolaktin salgı inhibisyonudur. Hayvanlarda üreme davranışlarını inhibe ettiği de gösterilmiştir (10).

2.2.4.8. Kas ve İskelet Sistemi

Endojen glukokortikoid salınımı kıkırdak ve kemik doku bütünlüğünü sağlar. Kemik kütle kazanımında osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını artırarak anabolik rol oynar. Mezenşimal kök hücreden osteoblast oluşumunu sağlar. Fazla sekresyonda daha önce değinildiği gibi 11β-HSD-2 ile daha az aktif form olan kortizona çevirilir. Addison hastalığında kalça fraktür riski artar ve kemik kalitesi bozulur. Kondrositelere etki ederek gereksiz kemik gelişimini önler (14).

Fizyolojik koşullarda kasların çalışma kapasitelerinin normal düzeyde sürdürülmesi için gereklidir (10).

2.2.4.9. Diğer Etkiler

Kortizol, normal sodyum ve su dengesi için gereklidir. Eksikliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer. Kalsiyum ıtrahını artırırlar (10).

GK'lar damar düz kaslarının ve miyokardın adrenarjik uyarıya verdiği cevabı artırırlar. Kalp debisini ve damar tonusunu artırabilirler. Cilde lokal olarak uygulandıklarında vazokontrüksiyon yapabilirler. Ayrıca endotoksin şokunda gelişen damar bozukluklarını düzeltir.

2.3. Sentetik Glukokortikoidler

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal GK'lar glukokortikoid etkileri yanında belirgin MK etki gösterirler. Replasman tedavi dışında bu özellik ciddi sakınca oluşturur. Bu sebeple MK etkinliği olmayan ya da çok düşük yeni GK'lar sentez edilmiştir. Yapılarında temel olarak üç değişiklik ile MK zayıflar veya kalmaz. Birincisi 6α ve/veya 9α pozisyonunda flor veya klor içermesi, ikincisi 16α ve 16β pozisyonunda metil grubu içermeleri veya sonuncusu C-1 ile C-2 arasında doymamış yağ içermeleridir. Ayrıca C-17 ve C-21'deki karbonlar organik asitlerle esterleştirilerek uzun süreli olmaları sağlanmıştır (10).

2.3.1. Çeşitleri ve Kullanım Yolları

Glukokortikoidler farklı yollardan kullanılabilirler. Fosfat ve süksinat ile esterleşmesiyle, suda çözünürlüğü fazla bileşikler hale gelip intravenöz yoldan ve kas içine enjekte etme suretiyle kullanırlar. Pivalat ve asetonid ile konjuge edilerek cilt ve

mukozalardan lokal olarak uygulanabilirler. Oral alım ise sıkça kullanılan bir yoldur. Sentetik GK'ların çeşitleri ve kullanım yolları Tablo 2'de gösterilmiştir (10).

Tablo 2 Sentetik glukokortikoidler ve kullanım yolları

İsim	**Kullanım yolları**	**Özellik**
Prednizon/Prednizon asetat	po	Karaciğerde prednizolona dönüşerek aktifleşir.
Prednizolon ve türevleri	po, d, iv, im, ia, sc, o, k	
Metiprednizolon ve türevleri	iv, im, ia ve sc	
Triamsinolon ve türevleri	po, d, ae, im, ia	
Deksametazon ve türevleri	po, iv, im, d, o	Düşük MK etki
Betametazon ve türevleri	po, d, im, iv, ia, o, k	Düşük MK etki
Momentazon furoat	d, ae	Lipofilik olup suda hiç çözünmez.
Fludrokortizon	po	Güçlü MK etki
Beklometazon ve türevi	d, ae, n	
Budesonid	d, ae, n	Sistemik etkisi yok denecek kadar azdır. Sadece lokal uygulanır.
Flutikazon propionat	d, ae, n	
Flunisolid	n, d, k	
Klobetazon butirat Klobetazol propionat	d	Sadece lokal uygulanırlar.
Flumetazon pivalat Diflukortolon valerat Prednikarbat Halometazon monohidrik	d, k	Sadece lokal uygulanırlar.

iv: intravenöz, im: kas içi, sc: ciltaltı, ia: eklemiçi, po: oral, ae: aerosol, n:intranazal, d: dermal, o: oküler kullanım, k:kulak yoluyla

2.3.2. Farmakokinetik

Sentetik GK'lar ağızdan alındıklarında mide ve barsaklardan genellikle 5-30 dakika içerisinde tama yakın emilirler (18). Maksimum kan düzeylerine iki saatten sonra ulaşırlar. Plazmada yarılanma ömürleri genellikle 90-180 dakikadır. Güniçi ritmi taklit etmek için günde iki kez alınırlar. Dozun 2/3'ü sabah, geri kalanı ise akşam alınır. Sabah erken saatlerde verilmesinin bir diğer faydası ise ACTH baskılanmasının en az olmasıdır. Gün aşırı uygulamada ise iki günlük dozun tamamı sabah tek seferde verilir (10).

Doğal GK'lar gibi karaciğerde metabolize edilirler. Metabolize edilmesinde sitokrom P450 ailesinden 3A4 enzimi rol oynar. Karaciğer yetmezliğinde bu enzimin aktivitesi azalacağından metabolizması yavaşlar. Sentetik GK'lar %95 oranında transkortine bağlanırlar. Yüksek doz verildiğinde transkortin doyar ve sentetik GK'ların serbest formu artar (10).

2.3.3. Klinik Kullanım

Sentetik GK'lar, adrenal bez bozukluklarında yerine koyma tedavisi, başka bir endokrin bozukluğun olmadığı durumlarda anti-inflamatuvar, immunsupresif ve anti-allerjik olarak kullanılabilir. Ayrıca hipotalamo-hipofizer aksı değerlendirmek için tanı aracı olarak kullanılırlar (10). Ayrıca GK'lar bazen pemfigus vulgaris, sistemik lupus eritamozus ve vaskülitler gibi ciddi ve acil tedavi gerektiren durumlarında yüksek doz (metilprednizolon) kullanabilir (19,20).

Adrenal yetmezlik durumunda (ister primer ister sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlik) yerine koyma tedavisi olarak kullanılır. Adrenal yetmezliği olan hastalarda stres durumlarında dozu artırılmış şekilde kullanılır. Diğer bir durum ise konjenital adrenal hiperplazi sendromlarında ACTH salgılanmasını baskılamak amacıyla kullanır (10,21).

Anti-inflamatuvar tedavi olarak romatoid artritte metotreksat gibi ilaçların etkileri başlayana kadar inflamasyonu baskılamak için kullanılırlar (10,22).

İnflamatuvar hastalıkların neden olduğu eroziv kemik hastalıklarının tedavisinde kullanır. GK tedavisinin inflamasyonu engelleyerek kemik doku üzerindeki faydalı etkisi daha fazla olduğu bilinmektedir. Romatoid artrit ve osteoartrit bu hastalıkların başında gelir (14).

Tendinit ve bursit tedavisinde lokal injeksiyon olarak kullanılırlar (10).

Sistemik lupus eritamozus, poliarteritis nodosa, dev hücreli artrit, dermatomiyozit, granülomatozis polianjitis gibi vaskülitlerde, nefrotik sendrom, otoimmun hepatit ve ülseratif kolit de immunsupresif tedavi olarak kullanılır. Yine organ nakli sonrası aynı amaçla kullanılır (10,23–25).

Psöriyazis, atopik dermatit, kronik diskoid lupus, seboreik dermatit, liken planus gibi dermatitlerde lokal olarak kullanılır (10).Pemfigus, pemfigoid hastalıklar, mukozis fungoides ve ürtikerin uzun dönem tedavilerinde kullanılır (10).

Septik şok, anaflaktik şok tedavilerinde kullanılır. Travmatik, hemorajik ve cerrahi şokta kullanılırlar. Akut omirilik zedelenmelerinde yüksek dozda uygulanırlar (10,26).

Deksametazon, osteoprogenitör hücrelerde hücre bölünmesini G0/G1 ve G1/S safhalarına etki eder ve bundan dolayı osteosarkom tedavisinde antimitojenik ajan olarak kullanılır (14). Yine birçok malign tümörlerde antineoplastik ajan olarak kullanılırlar (27).

Lenfoma, idiopatik trombositopenik purpura, otoimmun hemolitik anemi, aplastik anemi, akut non-lenfoblastik lösemi gibi birçok hematolojik hastalıklarda uygulanırlar (10).

Multipl myelom, sarkoidoz, D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi durumlarında kullanılır. Kanser tedavilerinde dirençli kusmalarda anti-emetik ilaç olarak kullanılır. Bronşial astım, berilyozis, Löffler sendromunda kullanılırlar (10,28).

Beyin ödemi tedavisinde kullanılırlar. Beyin kapillerindeki endotel hücrelerin arasının açılmasını engellediği öne sürülmektedir. Böylelikle kan-beyin bariyeri daha sıkı bir yapıya dönüşerek plazma sızmasını önler (10).Yine akut dissemine ensefalomiyelit tedavisinde kullanılır (29).

2.3.4. Yan Etkileri

Genel popülasyonun yaklaşık %1'i GK kullanmaktadır. Yaşlı kadınlarda bu oran %3'e çıkmaktadır. Sentetik GK kullanan hastaların üçte ikisi haftalar veya aylar içerisinde bir yan etkiyle karşılaşmaktadır (30).

Sentetik GK'ların hipotalamo-hipofizer aks supresyonu, Cushingoid görünüm, büyümünin baskılanması, hirşutizm, akne, unutkanlık, hiperglisemi, muskuler spazmlar, osteoporoz, deri incelmesi, immunsupresyon, katarakt, glokom, kilo alımı, nöropsikyatrik sendromları içeren geniş bir yan etki profili vardır (31).

2.3.4.1. Dermatolojik ve Görünüm

Cildin hem epidermis hem dermiş tabakasında incelme yapar. Derideki kollajen azalır. Kalıcı striya ve telenjektaziye sebep olur. Temas dermatiti, uygulama yerlerinde akne ve ciltte pigmentasyona neden olur (10). Yara iyileşmesini geciktirir. Transepidermal su kaybını artırır (32).

2.3.4.2. Oftalmolojik

Göz içi basıncı artırarak glokoma sebep olabilir. Akut glokom krizi gelişebilir. Lokal uygulamalarda kornea ülseri ve korneada kalıcı bulanıklık olabilir. Tanı koyulmamış *herpes simplex virus* konjonktivitinde kullanıldığı zaman görme kaybı gerçekleşebilir. Uzun süreli kullanımlarda posterior subkapsüler katarakt sebep olabilir (10). Katarakt gelişiminde hipergliseminin de etkisi vardır (33). Bununla birlikte bir meta-analizde glokom ve katarakt gelişme riski GK kullanım süresi ve dozu ile ilişkilendirilememiştir (34). Uzun süreli prednizolonun ≤7,5mg/gün dozunda bile hastalarda katarakt gelişmiştir (35).

2.3.4.3. Kardiyovasküler Yan Etkiler

GK'lar aldosteron benzeri yan etkiyle su ve tuz tutulumunu artırırlar (36). Potasyum ıtrahını artırır. Diüretik tedaviyle beraber kullanıldığında ciddi hipokalemi gelişip aritmi ve kalp durmasına neden olabilir (10). Atriyal fibrilasyon riskini artırırlar (35). Endokrin hipertansiyona neden olunur (37). Kalp yetmezliği, hipertansiyon hastalarında regülasyonu bozup ciddi sonuçlara yol açar. Ayrıca anti-hipertansif ilaçların etkinliğini azaltırlar. Ateroskleroz gelişimini hızlandırır (10).Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerinden kan glukozu, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve kan basıncını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (38).

Bir çalışmada GK kullanan hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. En sık koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve iskemik inme tespit edilmiştir (38).

2.3.4.4. Gastrointestinal Sistem

GK'ların gastrointestinal sistem yan etkileri peptik ülser, gastrointestinal sistem kanaması ve akut pankreatiti içerir. İki metaanalizde GK monoterapisinin peptik ülser riskini artırmadığı gözlenmiştir. Ancak non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla kullanıldığı zaman peptik ülser riski vardır. Yine düşük veya orta doz GK tedavisi ve düşük doz asetilsalisik asit ile kullanıldığında kanama riski sadece salisilik

asit kullanan hastalara göre artmamıştır. Buna karşın yüksek doz GK tedavisi ve asetilsalisilik asit kullanan hastaların kanama riski sadece asetilsalisilik asit kullanan hastalara göre rölatif risk 4,3 (%95 güven aralığında, 2,10-9,34) artmıştır. Bir vaka kontrol çalışmasında ise betametazon kullanan hastalarda akut pankreatit gelişme riski üç kat ve prednizolonda ise az miktar arttığı tespit edilmiştir (39).

2.3.4.5. Kemik ve Kas Doku

Kemik doku oldukça dinamik bir organ olmasına karşın aktivitesi düşüktür. Düşük kalsiyum seviyeleri, kemikteki yerçekimi etkisinin az olması, gebelik ve laktasyonda kemik mineralizasyonu azalır (14).

GK'ların D vitamini antagonisti etkileri vardır. Ayrıca bir çalışmada endojen hiperkortizolimli hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini seviyesi daha düşük (sırasıyla 35.3±15.8 and 58±31 nmol/L, p=0.0001) bulunmuştur (40). Böylelikle gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi ve böbreklerden kalsiyum geriemilimi azalır. GK'lar fosforun emilimini azaltıp ve fosfatüriye sebep olurlar. Diğer bir husus ise GK; kemik dokudaki parathormon reseptör sayısını ve affinitesini artırır (10,14).

Normal kemik dokuda osteoblast ve osteositler; *macrophage colony-stimulating factor* ve *receptor activator of NF-κB ligand* (RANKL) salgılayarak osteoklastlar üzerinden kemik formasyonu gerçekleştirilir. Hipokalsemi; parathormonu uyarır. Parahormon ise kalsiyumu böbrek, barsaklar ve kemik dokudan sağlar. Kemik dokudaki etkisini RANKL üzerinden artırarak yapar. Kemik formasyonu yıkım yönünde artmış olur ve osteoporoz gelişir (14).

GK'lar büyüme kıkırdağının proliferasyonunu engeller, apoptuzunu uyarır (41).Kondrositleri olumsuz etkiler. Böylelikle büyüme ve gelişmesini engeller. Bu etkiler adolesan ve erişkin yaşta minimaldir (14).Yine gün aşırı uygulama ile büyüme kıkırdağındaki bu etki azaltılabilir (10).

İnsülin kemik dokuda osteoblastları etkileyerek kemik rezorpsiyonunu iyileştirir. GK'lar kemik dokudan aktif osteokalsin salınımını azaltarak pankreas β-hücre uyarımını azaltır. Azalan insülin sekresyonu ile kemik yapı daha da kötüleşir (14). Kemiklerdeki testosteron ve östrojenin anabolik etkisini inhibe ederler (10).

2.3.4.5.1. Osteoporoz ve Fraktür

GK artışı; glukokortikoidin indüklediği osteoporoz (GIO)'a sebep olur (14,42,43). Sekonder osteoporozun en sık sebebidir ve kronik GK kullanımının majör

komplikasyonudur. GIO üç hafta boyunca 5mg/gün eş değeri prednizolon alımı kemik fraktür riskinde %50 artış yapar (14,44,45).

Kemik kaybı iki fazda gerçekleşir. İlk olarak erken hızlı fazda aşırı miktarda kemik rezorpsiyonu olur. Progresif olan ikinci faz ise kemik formasyonunun engellenmesi ile gerçekleşir. Patofizyolojisinde ilk olarak osteoklastların uyarımı; devamında ise osteblastların kalıcı ve uzun inhibisyonu vardır. Osteoklastlar üzerinden indirekt etkisi osteoblastlar üzerinden RANKL seviyesini artırmasıdır. Ayrıca *osteoprotegerin* seviyesini azaltarak *RANKL/osteoprotegerin* oranı artar; bu da osteoporozu tetikler. Yine osteoklast sayısını artırır; ömrünü uzatır (14).

Eksojen GK'lar mezenşimal kök hücreden osteoblast oluşumundan ziyade adipogenezisi uyarır. Bu da kemik kütle kaybına yol açar. Cushing sendromunda da benzer tablo oluşur. Osteoosit ve osteoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını engeller. Apoptozu uyarır. Proliferasyon ve diferansiyasyonu Wnt/β-katenin ve kemik morfogenetik protein üzerinden yapar. Yine Runx2 de osteoblast diferansiyasyon inhibisyonundaki diğer bir sinyal yolağıdır (14).

GK'ların kemik dokuda osteoporoz oluşturma yollarından biri de nörotransmitter olan hidrojen sülfid seviyesini azaltmasıdır. Hidrojen sülfid kemik doku için esansiyel rolü vardır. Osteoblast ve osteojenik farklılaşmayı sağlar (46).

Uzun süreli GK kullanımında sıklıkla vertebra ve kostalarda spontan kırık meydana gelir. Bu yüzden hastalara kemik kütle ölçümü yapılması ve antirezoptif tedavi verilmesi gerekir (10).

2.3.4.5.2. Osteonekroz

Osteonekroz patofizyolojisi, tam olarak bilinmemektedir. Yüksek doz veya uzun dönem kullanım ile ilişkilidir. Femur başı, humerus başı ve femur distalinda lokal nekroz gelişebilir. Doz ve süre arttıkça bu risk daha da artar (10,19).

2.3.4.5.3. Miyopati

Uzun süreli GK kullanımı protein metabolizması üzerindeki etkisiyle çizgili kaslarda atrofiye sebep olur. Hastalar çabuk yorulma ve halsizlikten yakınırlar (10). Genellikle proksimal kas güçsüzlüğü olur ve bir ila dört ay civarında başlar (47).

2.3.4.6. Nöropsikyatrik etkiler

GK'ların nöropsikyatrik yan etkileri, 2,5mg/gün prednizolon dozuyla ortaya çıkabilmektedir (48). Sistemik GK tedavisi alan hastalarda özkıyım davranışı ve

nöropsikyatrik hastalıkların sıklığı arttığı bilinmektedir. Hiperkortizoleminin hipotalamo-hipofizer aks bozarak ruh halini etkilediği gösterilmiştir. Bahsi geçen nöropsikyatrik hastalıklar ise; öfori, uykusuzluk, irritabilite, kâbus, depresyon, ciddi paranoid durum ve psikozu içerir. Retrospektif yapılan bir çalışmada GK kullanan hastalarda, nöropsikyatrik hastalık insidansı yıllık 100 kişide 22,2 olarak saptanmıştır (10,17,49).

Grand mal epilepsili hastaların nöbet sıklığı artar (10).

2.3.4.7. Metabolik ve Endokrin Etkiler

GK'ların ana etkilerinden bir tanesi gliseminin korunması ve artırılması üzerinedir. Fizyolojik eğilim bu yönde olduğu gibi sentetik GK'ların da eğilimi bu yöndedir. Kısa dönem GK alan farelerin karaciğerlerinde glukoz metabolizması ve taşıması glukoneogenez, glikojenoliz, glikoliz ve lipid metabolizmasına ait 100'ün üzerinde sinyal yollarını etkilediği gösterilmiştir. Diğer bir husus da 11β-HSD'nin birinci ve ikinci form arasındaki oranın artması insülin direnci, metabolik sendrom veya obeziteye neden olabilir. Buna karşın endojen kortizol ve deksametazon 11β-HSD-2 ile metabolize olmaz. GK'lar ayrıca direk insülin reseptör adaptör protein, insülin reseptör substrat-1 ve insülin reseptör substrat-2'yi azaltarak insülin direncini artırırlar. Yine kemik dokudan aktif osteokalsin salınımını azaltır. Aktif osteokalsin pankreastan insülin salgılanmasını uyarır. Karaciğer, yağ ve kas dokudaki glukoz homeostazını bu yolla düzenler. GK'lar osteokalsin salınımını azaltarak insülin direncine de sebep olurlar. Bunu destekleyen diğer bir veri ise; obez ve tip 2 diyabeti olan hastaların aktif osteokalsin düzeyleri non-diyabetik hastalara göre daha az bulundu. Dahası deri altı yağ dokusu da fazlaydı (14).

İskelet kasındaki glukoz taşıyıcı protein tip 4'ün hücre zarı yerleşimini azaltarak hiperglisemiye yatkınlığı artırır. GK'lar normal popülasyona göre diyabetes mellitus riskini 2-4 kat artırırlar ve adrenal diyabete sebep olurlar. Mevcut diyabetin regülasyonunu bozarlar. Hastanın insülin ihtiyacını artırırlar. Daha çok postprandiyal hiperglisemi görülür. Bir gözlem çalışmasında; kronik obstrüktif akciğer hastalığı için prednizolon alan hastaların hiperglisemileri daha çok öğleden sonra ve akşam olduğu görüldü (10,14,39).

Kahverengi yağ dokusunu azaltırken; santral yağlanmayı artırır. Periferal yağ dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır; lipolizi artırır. Çok düşük dansiteli lipoprotein sentezini artırır. İştahı uyarır. Obeziteye ve dislipidemiye sebep olur (30).

ACTH'yı baskılar. Baskılanma oranı ilacın dozu ve süresiyle ilişkilidir. Diğer bir husus ise adrenal bezdeki atrofi kullanılan ilacın GK gücüyle birebir değildir. Örneğin; deksametazonun GK etkisi hidrokortizondan 30 kat daha güçlü olduğu halde adrenal bezi 80-100 kat daha fazla baskılar. Bu nedenden dolayı GK tedavisi alan kişilerde stres durumunda adrenal bez cevap veremez. Adrenal yetmezlik bulguları gelişir. Stres durumunda kullanılan ilaç dozunun artırılması gerekir. Ayrıca ilaç kesileceği zaman kademeli doz azaltımı ile kesilmelidir. ACTH baskılanmasının en az düzeyde olması için ilaç minimal dozda, günaşırı, ve sabah erken saatlerde verilmelidir (10).

Hipotalamusun TRH'ya duyarlılığını artırıp, hipofizin ise tiroid uyarıcı hormona duyarlılığını azaltabilir. Tiroksinin, triiyodotironine dönüşümünü azaltır. Tiroid bağlayıcı globülin seviyesini azaltırlar (10).

Cushing sendromu gelişebilir. Aydede yüz, ense, omuz ve karında yağ dokuda artış vardır. Hipertansiyon, glukoz intoleransı, osteoporoz, proksimal kas güçsüzlüğü, çizgili kasların atrofisiyle karakterize bir sendromdur (10,39). Prospektif bir çalışmada, GK'nın günlük alımı ile pulse uygulaması karşılaştırılmıştır ve günlük alımda Cushingoid görünümün daha sık geliştiği görülmüştür (50).

Sistemik GK'lar testosteron ve östrojen düzeylerini hipotalamusu baskılayarak azaltırlar (10,14). İmpotansa ayrıca kadınlarda amenoreye sebep olabilirler (10).

GK kullanan hastanın iştahı artar. Daha önce bahsedilen insülin direnci gelişir. Metabolik sendrom ve obeziteye neden olur (14).

2.3.4.8. İmmun ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkiler

Kortizol eozinofil ve lenfositlerin sayısını azaltır. Lenfopeni ve eozinopeni yüksek kortizol düzeyi için iyi bir göstergedir. Yine bazofil ve monositlerin sayısını da azaltırlar. Yüksek dozda kortizol verilmesi lenfoid dokuda ciddi atrofiye sebep olur. T-lenfositlerin ve antikorların çıkışını azaltır. Bu etkileriyle lenfoma, transplantasyon sonrası doku reddi tedavisinde de kullanılabilirler. Ayrıca yüksek dozlar haricinde humoral yanıtı engellemez (4,6,10).

Eritrosit yapımını artırarak polistemiye sebep olur; eksikliği ise anemi yapar. Trombosit sayısını artırırlar. Polimorf nüveli lökosit sayısını artırırlar (4,10).

İmmunsupresyon yapmasıyla enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olur (51). İmmun sistemi ileri derecede baskılaması kontrol altına alınmış tüberküloz, viral hepatit gibi infeksiyonların fulminan seyretmesine sebep olabilir (4,6,52).Fungal ve virütik enfeksiyonların kolaylıkla gelişmesine zemin hazırlar. Mevcut infeksiyonun maskelenmesine ya da sepsise dönmesine neden olur (10).

2.3.4.9. Diğer Yan Etkiler

İntrakraniyal basınç artışına neden olur. Hiperkoagülabiteye nedeniyle tromboembolizm gelişebilir (10).

Barbitüratlar, fenitoin ve karbamzepin gibi ilaçlar sitokrom p450 ailesinin 3A4 enzimini indükleyerek GK metabolizmasını hızlandırırlar. Rifampin GK ilaçların terapötik etkinliğini önemli derecede azaltır. Metimazol ise GK metabolizmasını hızlandırırlar. Ketaokonazol, antiretroviral ilaçlar ise GK metabolizmasını yavaşlatır; etkinliğini artırırlar. Oral kontraseptif ilaçlar ve östrojen GK'ların plazma proteinlerine bağlanmasını artırır, metabolizmasını hızlandırır. Böylelikle aktivitesi kısıtlanmış olur (10).

2.3.5. Takip ve Korunma

Altı aydan uzun süreli GK kullanan hastalarda rutin cilt muayenesi yapmak gerekir (32).

Peptik ülser oluşumu veya kanaması için şu hasta gruplarına proton pompa inhibitörü proflaksi olarak verilmelidir: 65 yaş üstü, ağır sigara veya alkol kullanıcısı, mevcut peptik ülser hastalığı non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı (39). Diğer bir çalışmada ise düşük dozda olsa uzun dönem GK kullanan hastalarda gastrik ülser riski arttığı için proton pompa inhibitörü tüm uzun dönem kullanacak hastaların tamamına rutin verilmesi gerektiği belirtilmektedir (32).

Osteoporoz için bazal kemik kütle ölçümü ve yıllık kemik kütle ölçümü gerekmektedir (19). Plazmada osteoblast aktivitesi için tip 1 prokollojen ve osteokalsin bakılır. İdrarda N-telopeptid ve deoksipiridolin osteoklast aktivitesi için bakılır (53). Her hastaya D vitamini ve kalsiyum bakılmalı, anti-rezorptif tedavi için değerlendirme yapılmalıdır (54,55). Tedaviyle kemik kütlesi korunabilir. Kemik dansitesi artabilir. (56). Ayrıca osteoporoz etyolojisinde D vitamini eksikliği olduğu düşünülürse D

vitamin replasmanının önemi ortaya çıkmaktadır (57). Lateral vertebra grafisi, ≥5mg/gün prednizolon alan postmenapozal hastalarda tarama amaçlı çekilebilir (58). 236 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada %23'üne kemik kütle ölçümü yapılmış ve hastaların %42'sinin D vitamini-kalsiyum dışı medikal tedavi reçete edilmiştir. Bu durum sekonder osteoporoz sıklığını göstermektedir (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Nitelikleri

Bu çalışma, tanımlayıcı tipte tek merkezli bir araştırmadır. Çalışma verileri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde 10 Şubat 2022 – 11 Mayıs 2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

Araştırma dahiliye anabilim dalının gastroenteroloji, nefroloji, romatoloji, endokrinoloji bilim dalları ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, cildiye, göğüs hastalıkları klinik ve polikliniklerinde hastalara yüz yüze anket yoluyla yapılmıştır.

Araştırmaya üç aydan daha uzun süreli glukokortikoid kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dâhil edilmiştir. Toplam 119 hastaya anket yapılmıştır. Soruların büyük kısmını cevapsız bırakan iki hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmanın evreni, 117 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri; üç aydan uzun süreli glukokortikoid kullanmak, 18 yaşından büyük olmak, soruları anlayıp cevaplayabilecek durumda olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmektir.

Araştırmada hastalara gereken açıklamalar yapılmıştır. Anket formu hastaya verilerek kendisi tarafından boş bir odada doldurulması sağlanmıştır. Cevapsız kalan veya unutulan sorular, sonrasında hasta baskı altında bırakılmadan araştırmacı tarafından tekrar yöneltilerek tamamlanmaya çalışılmıştır. Hasta mahremiyetine riayet edilmiştir.

Araştırma esnasında etik ve bilimsel ilkelere uyulmuştur. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.01.2022 tarih ve 1 no'lu oturumunun 47 no'lu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Araştırma Anket Formu

Çalışmada hastalara EK-1'deki anket formu yöneltilmiştir.

Anket üç bölümden oluşmaktadır. Birinci kısım olan Öykü Bölümü'nde GK'nın hangi hastalık için kullanıldığı, ismi, ne kadar süre ve dozda kullanıldığı, gelişen yan etkileri, hastanın diğer hastalıkları, kullandığı diğer ilaçları, sigara ve alkol kullanımı, hastanın kendisinde ve ailesinde kemik kırık öyküsü sorulmuştur. İkinci bölümde temel olarak İlaç Yan Etkisi'ne dair hasta algısı araştırılmıştır. Bu bölümde hastaya yan etkiler, çoktan seçmeli olarak doğrudan sorulmuştur. Devamında GK'ların kan basıncı, kan glukozu, kemik, kardiyovasküler sistem, vücut kitle indeksi (VKİ),

mide, psikyatrik, göz içi basıncı ve görme yetisi, bağışıklık, kas doku, sürrenal bez ve deri üzerindeki olumsuz etkileri hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları ve bilgilendirilip bilgilendirilmedikleri sorulmuştur. Ayrıca GK kullanımından önce hastalık araştırması, yan etkilerin olduğu yazılı doküman ve yazılı onam olup olmadığı sorulmuştur. Üçüncü bölüm Tedbir ve Tedavi kısmında aldığı tedavi, tedbir ve rutin kontrolleri sorulmuştur. Bu bölümde aldığı karbonhidrat ve tuz miktarının değişimi, egzersiz durumu, aldığı D vitamini ve kalsiyum miktarı, kemik kütle ölçümü, anti-rezorptif tedavi, vücut ağırlığı ve kan basıncı takibi, diyabet, glokom ve katarakt taraması sorgulanmıştır. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi kaydedilmiştir.

Anketteki sorular hastaların anlayabileceği şekilde basit ve anlaşılır olarak hazırlanmıştır. Yaş ve cinsiyet haricinde sosyodemografik özellikler hakkında soru yöneltilmemiştir. Hastaların GK yan etkileri hakkındaki bilgi ve farkındalığının tespiti amaçlanmıştır.

3.3. Veri Analizi

Çalışmanın verileri hastaların anketlere verdikleri cevaplardan oluşmuştur. Verilerin giriş ve analizinde Microsoft Excel ve IBM SPSS Statistics 20 programları kullanılmıştır.

Kayıp değerler ile ilgili herhangi bir işlem yapılmamıştır. Anketlerde kayıp değerlerin az tutulmasına dikkat edilmiştir, bu nedenle analizlerin çok az bir kısmında kayıp değerler vardır. Kayıp değerler analize dâhil edilmemiştir ve bulgular kısmında belirtilmiştir.

Hastaların tanımlayıcı özellikleri ve hastalığa ilişkin özellikleri belirlemede yüzde, sayı, ortalama, ortanca, en az, en yüksek değerler ve standart sapma (SS) kullanıldı.

İstatistik analizlerde normallik testi sıklıkla gerekebilmektedir. Biyolojik ve medikal sürekli değişkenlerin büyük bir bölümünün normal dağılım gösterdiği kabul edilmektedir (60). Bu çalışmada normallik test analizinde Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve skewness (çarpıklık) - kurtosis (basıklık) değerlerine bakıldı. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinde normallik varsayımı için $p>0,05$ olarak kabul edildi. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin temel olarak ±1 aralığında olması durumunda normallik varsayımının sağlandığı kabul edildi. Uygulamaya bağlı

olarak pek çok durumda ±2 aralığının da normal dağılıma uyduğu kabul edildiğinden, çalışmada bazı analizlerde bu aralık da kabul edildi. Bu üç normallik testinden biri sağlanmışsa veri dağılımının normal dağılıma uyduğu kabul edildi (61).

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher's Exact Test kullanıldı. Parametrik testleri için Independent Samples T Test ve One-Way ANOVA; non-parametrik testler için Mann-Whitney U Test kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 117 hasta kabul edildi ve bulgular, bu hastaların verdiği cevaplara göre oluşturuldu.

Çalışmaya katılan hastaların 48'i (%41) kadın ve 69'u (%59) erkek hastaydı. Hastaların yaş ortalaması ± SS, 44,4 ± 14,3 idi.

Hastalar GK kullanma sebepleri olarak; 80'i (%68,4) böbrek nakli, 12'si (%10,3) büllöz hastalıklar, 10'u (%8,5) nefrotik sendrom belirtilmiştir. Diğer GK kullanım sebepleri ise nefritik sendrom, romatoid artrit, sistemik lupus eritamozus, vaskülit, adrenal yetmezlik, Behçet hastalığı, sarkoidoz, intestisyel akciğer hastalığı ve otoimmun hepatit olarak belirtilmiştir.

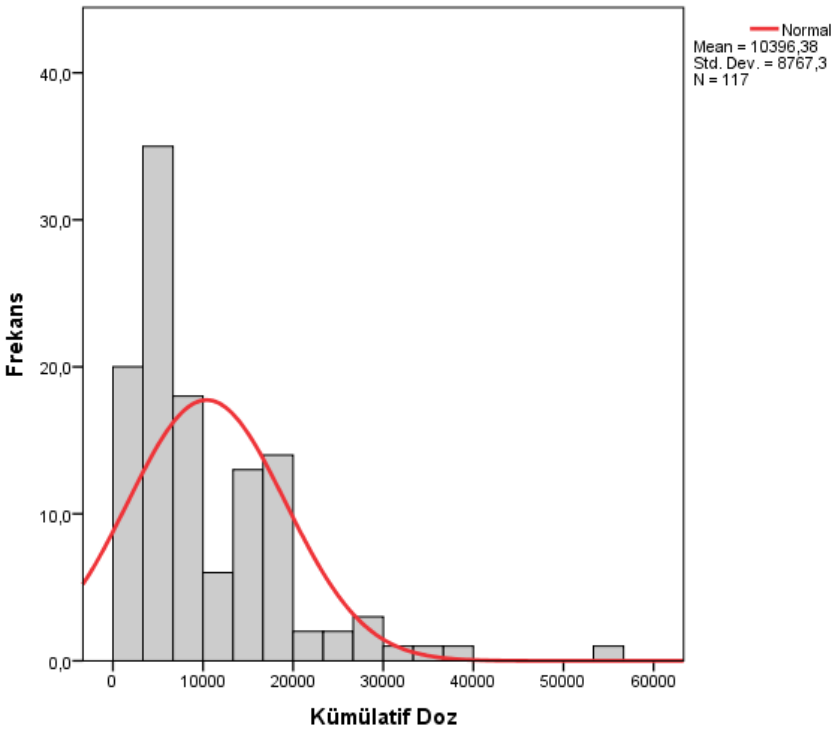
Hastaların kullandığı GK çeşidi; 88'i (75,2) prednizolon, 28'i (%23,9) metilprednizolon, 1'i(%0,9) ise hidrokortizon şeklindedir. GK'yı en az kullanım süresi 3 ay olurken, en uzun süre kullanan hastanın ise 348 ay kullandığı görüldü. Yine hastaların GK kullanım süresi ortalaması 58,5 ay ve medyan değeri ise 40 ay olarak görüldü. Hastaların 30'u (%25,6) bir yıldan az süredir, 44'ü (%37,6) bir ila beş yıl arası, 24'ü (%20,5) beş ila 10 yıl arası, 19'u (%16,2) ise 10 yıldan fazla süredir GK kullanmaktaydı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, GK kullanım sebebi olan hastalık, kullanılan GK çeşidi ve kullanım süresi ile ilgili bilgiler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 Hastalarla ilgili bilgiler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	48	%41,0
	Erkek	69	%59,0
GK Çeşidi	Prednizolon	88	%75,2
	Metilprednizolon	28	%23,9
	Hidrokortizon	1	%0,9
Hastalık	Renal Transplantasyon	80	%68,4
	Büllöz Hastalıklar	12	%10,3
	Nefrotik Sendrom	10	%8,5
	Diğer Hastalıklar	15	%12,8
Kullanım Süresi	3 - 12 ay arası	30	%25,6
	12 - 60 ay arası	44	%37,6
	60 - 120 ay arası	24	%20,5
	120 aydan fazla	19	%16,2
		Ortalama±SS	
Yaş Ortalaması	Kadın	41,9±15,5	
	Erkek	46,2±13,3	
	Toplam	44,4 ±14,3	

Hastaların kullandığı GK'nın kümülatif dozu hesaplandı. En az 450 mg GK kullanılırken, en fazla kümülatif değer sahip olan hastanın GK dozu ise 53,7 g idi. Kümülatif doz ortalaması 10396,38 mg iken medyan değeri ise 7500 mg idi. Kümülatif doz histogramı ve normal dağılım grafiği Şekil 1'de verilmiştir. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk test sonuçlarının her ikisinde de kümülatif doz değerlerinin normallik testinin anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla kümülatif doz normal dağılıma uymamaktadır. Bu durum grafikte de gözükmektedir.



Şekil 1 Kümülatif Doz Eğrisi

Hastaların 10'u (%8,5) hiçbir yan etki gelişmediğini belirtirken, 107'si (%91,5) en az bir yan etki ile karşılaştığını ifade etti. Hastalar yan etkilerden, en çok miyopati ve halsizlik (55 hasta, %47,0), unutkanlık (46 hasta, %39,3), obezite ve kilo alma (45 hasta, %38,5), ödem (43 hasta, %36,8), osteoporoz (31 hasta, %26,5) ve hipertansiyon (28 hasta, %23,9) ile karşılaştığını ifade etti. Diğer karşılaşılan yan etkiler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Karşılaşılan yan etkiler

Yan Etki	**n**	**%**
Miyopati \ Halsizlik	55	%47,0
Unutkanlık	46	%39,3
Obezite \ Kilo Alma	45	%38,5
Ödem	43	%36,8
Osteoporoz	31	%26,5
Hipertansiyon	28	%23,9
Diyabetes Mellitus	22	%18,8
Epigastrik Şikayet	14	%12,0
Katarakt	10	%8,5
Cushingoid Görünüm	10	%8,5
Glokom	7	%6,0
Osteoporotik Kemik Kırığı	5	%4,3
Deri Döküntüsü	4	%3,4
Hirşutizm	4	%3,4
Öfori	4	%3,4
Adrenal Yetmezlik	4	%3,4
Deri İncelmesi	3	%2,6
Saç Dökülmesi	3	%2,6
Cinsel Fonksiyon Bozuklukları	3	%2,6
Akne	3	%2,6
Avasküler Nekroz	2	%1,7
Depresyon	2	%1,7
Stria	1	%0,9
Peptik Ülser	1	%0,9
Enfeksiyon	1	%0,9
Yara İyileşmesi Gecikmesi	1	%0,9
Yan Etkiyle Karşılaşmayan	10	%8,5

Hastalarda eşlik eden hastalık olarak en sık hipertansiyon (n=52, %44,4), tip 2 diyabetes mellitus (n=22, %18,8), osteoporoz (n=19, %16,2) ve kronik renal yetmezlik

(n=15, %12,8) olarak görülmüştür. Eşlik eden diğer hastalıklar Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5 Eşlik eden hastalıklar

Hastalık	**n**	**%**
Hipertansiyon	52	%44,4
Tip 2 Diyabetes Mellitus	22	%18,8
Osteoporoz	19	%16,2
Kronik Renal Yetmezlik	15	%12,8
Hipotiroidi	6	%5,1
Ailevi Akdeniz Ateşi	6	%5,1
Vaskülit	4	%3,4
Bening Prostat Hiperplazisi	4	%3,4
Nefrotik Sendrom	3	%2,6
Pulmoner Tromboemboli	3	%2,6
Derin Ven Trombozu	3	%2,6
Astım	3	%2,6
Tirotoksikoz	3	%2,6
Koroner Arter Hastalığı	3	%2,6
Nefritik Sendrom	2	%1,7
Romatoid Artrit	2	%1,7
Bronşektazi	2	%1,7
Katarakt	2	%1,7
Hemoroid	2	%1,7
Anklizon Spondilit	1	%0,9
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1	%0,9
Kalp Kapak Hastalığı	1	%0,9
Obezite	1	%0,9
Depresyon	1	%0,9
Serebrovasküler Hastalık	1	%0,9
Demir Eksikliği Anemisi	1	%0,9
Polikistik Böbrek Hastalığı	1	%0,9

Tablo 5 (Devamı)

Polikistik Karaciğer Hastalığı	1	%0,9
Gut Hastalığı	1	%0,9
Hepatit B	1	%0,9
Hiperparatiroidi	1	%0,9
Fabry	1	%0,9
İktiyozis	1	%0,9
Hipoparatiroidizm	1	%0,9
Epilepsi	1	%0,9
Hepatit C	1	%0,9

117 hastanın toplam kullandığı ilaç sayısı 695 iken kişi başına düşen ilaç sayısı 5,94±2,31'dir. Hastaların 98'i (%83,8) immunsupresif, 92'si (%78,6) kan basıncı yüksekliği, 91'i (%77,8) gastrik ülser veya hemoraji, 84'ü (%71,8) cilt değişikliği, 83'ü (%70,9) hiperglisemik, 83'ü (%70,9) dislipedemik, 69'u (%59) miyalji ve 67'si (%57,3) kilo artışı yan etkisi olan ikinci bir ilaç kullanmaktadır (Her bir ilaç için çok yaygın yan etkileri belirlemek için UpToDate web sitesinde ilgili ilacın yan etkilerinde ">10%:" başlığı altında geçen yan etkiler kabul edildi. Örnek: Takrolimus'un yan etkilerinde %10'dan fazla görülen durumlarda kan basıncı yüksekliği, hiperglisemi, gastrik ülser veya hemoraji bulunmaktadır (62)). Ayrıca hastaların 80'i (%68,4) kalsinörin inhibitörü, 79'u (%67,5) anti-hipertansif ilaç, 74'ü (%63,2) mikofenalat mofetil, 60'ı (%51,3) proton pompa inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların GK yan etkisini pekiştiren ikinci bir ilaç ve ilaç kullanım sayıları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 Hastaların kullandığı ilaç sayıları ile ilgili bilgiler

Glukokortikoid yan etkisini pekiştiren ilaç kullanan hasta sayısı

İlaç Yan Etki Çeşidi*	**n**	**%**
İmmunsupresif	98	%83,8
Kan Basıncı Yüksekliği	92	%78,6
Gastrik Ülser veya Hemoraji	91	%77,8
Cilt Değişikliği	84	%71,8
Hiperglisemik	83	%70,9
Dislipidemik	83	%70,9
Miyalji	69	%59,0
Kilo Artışı	67	%57,3

En çok kullanılan ilaç sayıları

İlaçlar**	**n**	**%**
Kalsinörin İnhibitörleri	80	%68,4
Anti-hipertansif	79	%67,5
Mikofenolat Mofetil	74	%63,2
Proton Pompa İnhibitörü	60	%51,3
Anti-osteoporotik	28	%23,9
Asetilsalisilik asit	22	%18,8
Anti-diyabetik	17	%14,5

*İlaçların farklı yan etkileri olduğu için, bir ilaç birden fazla grupta bulunabilmektedir. **Bir ilaç tek bir gruba dâhildir.

Tablo 7'de gösterildiği gibi hastaların 69'nun (%59) 1 - 2 ilave hastalığı, 43'nün (%36,8) 3 – 4 ilave hastalığı ve 5'nin (%4,3) 5 ve üzeri ilave hastalığı bulunmaktadır. Hastaların 28'i (%23,9) 1 ila 5 adet ilaç, 81'i (%69,2) 5 ila 10 adet ilaç ve 8'i (%6,8) 10 ve daha fazla ilaç kullanmaktadır.

Tablo 7 Eşlik eden hastalık sayısı ve kullanılan ilaç sayısı

	n	%
Hastalık Sayısı		
1-2 hastalık	69	%59,0
3-4 hastalık	43	%36,8
5 ve üzeri hastalık	5	%4,3
Kullanılan İlaç Sayısı		
1 ila 5 ilaç	28	%23,9
5 ila 10 ilaç	81	%69,2
10 ve daha fazla ilaç	8	%6,8

Hastaların 15'i (%12,8) sigara kullanmaktadır, 102'si (%87,2) sigara kullanmamaktadır. Yine hastaların sadece 1'i (%0,9) alkol kullandığını belirtirken 116'sı (%99,1) alkol kullanmadığını ifade etmiştir.

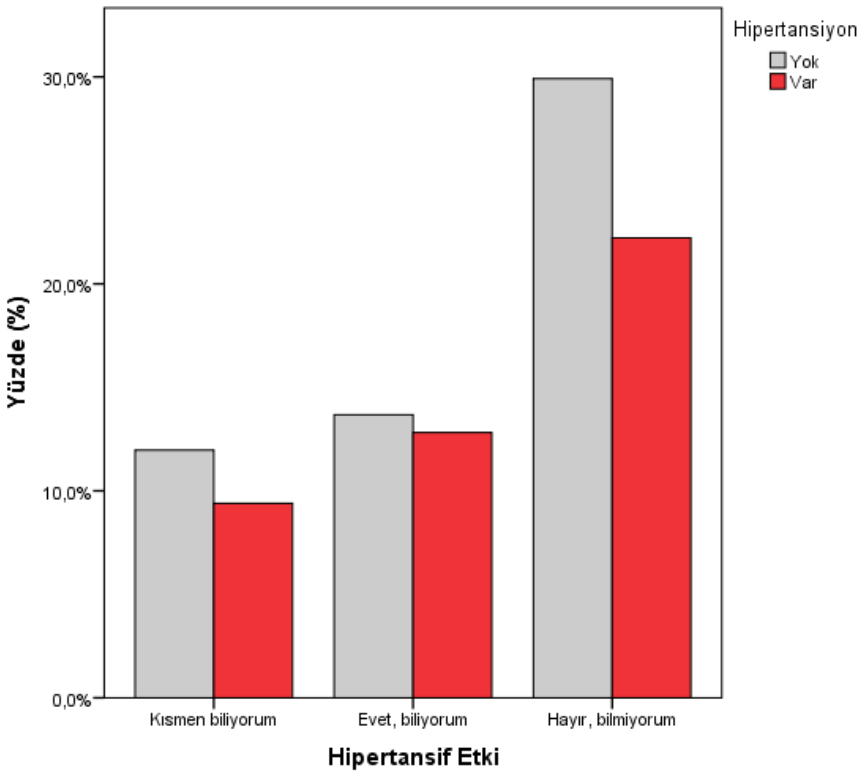
Hastalar kan basıncı yükselmesi veya mevcut olan hipertansiyon hastalığının kontrol dışına çıkma yan etkisi (hipertansif etki) hakkında sorulan soruya 25'i (%21,4) kısmen bildiğini, 31'i (%26,5) bildiğini, 61'i (%52,1) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 27'si (%23,1) kısmen bilgilendirildiğini, 23'ü (%19,7) yeterince bilgilendirildiğini, 51'i (%43,6) bilgilendirilmediğini, 16'sı (%13,7) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 8).

Hastaların hipertansif yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,022). 'Evet, biliyorum' cevabını veren hastalarda, kadınlar tarafında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,006). Hipertansif yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,519).

Tablo 8 Hipertansif yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	7	%14,6	18	%26,1	25	%21,4
Evet, biliyorum	19	%39,6	12	%17,4	31	%26,5
Hayır, bilmiyorum	22	%45,8	39	%56,5	61	%52,1
Kısmen bilgilendirildim	12	%25,0	15	%21,7	27	%23,1
Evet, yeterince bilgilendirildim	11	%22,9	12	%17,4	23	%19,7
Hayır, bilgilendirilmedim	21	%43,8	30	%43,5	51	%43,6
Hatırlamıyorum	4	%8,3	12	%17,4	16	%13,7

Hastaların hipertansif yan etki farkındalıkları, hastanın mevcut hipertansiyon hastalığının olup olmamasına göre karşılaştırıldı. Şekil 2'de hastaların hipertansiyonu olup olmamasına göre bilgi düzeyleri gösterilmiştir. Yapılan analizde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,87). Hastaların hipertansif yan etki farkındalığı, mevcut hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre farklılaşmamaktadır.



Şekil 2 Hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre hastaların hipertansif yan etki bilgi oranı

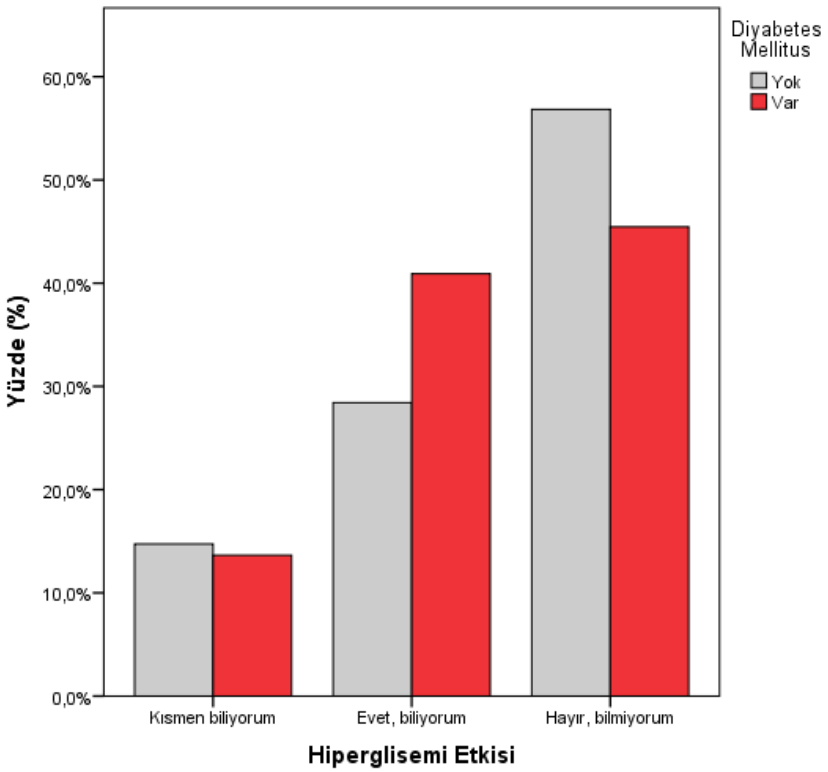
Hastalar hiperglisemi yan etkisi ve diyabetes mellitus hastalığının kontrol dışına çıkma yan etkisi (hiperglisemi etkisi) hakkında sorulan soruya 17'si (%14,5) kısmen bildiğini, 36'sı (%30,8) bildiğini, 64'ü (%54,7) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 19'u (%16,2) kısmen bilgilendirildiğini, 23'ü (%19,7) yeterince bilgilendirildiğini, 61'i (%52,1) bilgilendirilmediğini, 14'ü (%12) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 9).

Hastaların hiperglisemi yan etki bilgisinde ve bilgilendirilmesinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,101; 0,134).

Tablo 9 Hiperglisemi yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	10	%20,8	7	%10,1	17	%14,5
Evet, biliyorum	17	%35,4	19	%27,5	36	%30,8
Hayır, bilmiyorum	21	%43,8	43	%62,3	64	%54,7
Kısmen bilgilendirildim	6	%12,5	13	%18,8	19	%16,2
Evet, yeterince bilgilendirildim	13	%27,1	10	%14,5	23	%19,7
Hayır, bilgilendirilmedim	21	%43,8	40	%58,0	61	%52,1
Hatırlamıyorum	8	%16,7	6	%8,7	14	%12,0

Hastaların hiperglisemi yan etki farkındalıkları, hastanın mevcut diyabetes mellitus hastalığının olup olmamasına göre karşılaştırıldı. Şekil 3'te hastaların diyabeti olup olmamasına göre bilgi düzeyleri gösterilmiştir. Yapılan analizde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,511). Hastaların hiperglisemi yan etki farkındalığı, mevcut diyabetes mellitus hastalığı olup olmamasına göre farklılaşmamaktadır.



Şekil 3 Diyabetes mellitus hastalığı olup olmamasına göre hastaların hiperglisemi yan etki bilgi oranı

Hastalar osteoporoz yan etkisi hakkında sorulan soruya 16'sı (%13,7) kısmen bildiğini, 39'u (%33,3) bildiğini, 62'si (%53) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 17'si (%14,5) kısmen bilgilendirildiğini, 29'u (%24,8) yeterince bilgilendirildiğini, 55'i (%47) bilgilendirilmediğini, 16'sı (%13,7) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 10).

Hastaların osteoporoz yan etki bilgisinde ve bilgilendirilmesinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,342; 0,715).

Tablo 10 Osteoporoz yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	4	%8,3	12	%17,4	16	%13,7
Evet, biliyorum	18	%37,5	21	%30,4	39	%33,3
Hayır, bilmiyorum	26	%54,2	36	%52,2	62	%53,0
Kısmen bilgilendirildim	5	%10,4	12	%17,4	17	%14,5
Evet, yeterince bilgilendirildim	13	%27,1	16	%23,2	29	%24,8
Hayır, bilgilendirilmedim	24	%50,0	31	%44,9	55	%47,0
Hatırlamıyorum	6	%12,5	10	%14,5	16	%13,7

Hastalar sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği üzerindeki yan etkisi (kardiyovasküler etki) hakkında sorulan soruya 18'i (%15,4) kısmen bildiğini, 37'si (%31,6) bildiğini, 62'si (%53,0) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 20'si (%17,1) kısmen bilgilendirildiğini, 20'si (%17,1) yeterince bilgilendirildiğini, 53'ü (%45,3) bilgilendirilmediğini, 24'ü (%20,5) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 11).

Hastaların kardiyovasküler yan etki bilgisinde ve bilgilendirilmesinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,055; 0,131).

Tablo 11 Kardiyovasküler yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	7	%14,6	11	%15,9	18	%15,4
Evet, biliyorum	21	%43,8	16	%23,2	37	%31,6
Hayır, bilmiyorum	20	%41,7	42	%60,9	62	%53,0
Kısmen bilgilendirildim	10	%20,8	10	%14,5	20	%17,1
Evet, yeterince bilgilendirildim	12	%25,0	8	%11,6	20	%17,1
Hayır, bilgilendirilmedim	19	%39,6	34	%49,3	53	%45,3
Hatırlamıyorum	7	%14,6	17	%24,6	24	%20,5

Hastalar kilo artışı ve obezite yan etkisi hakkında sorulan soruya 16'sı (%13,7) kısmen bildiğini, 73'ü (%62,4) bildiğini, 28'i (%23,9) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 29'u (%24,8) kısmen bilgilendirildiğini, 47'si (%40,2) yeterince bilgilendirildiğini, 35'i (%29,9) bilgilendirilmediğini, 6'sı (%5,1) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 12).

Hastaların kilo artışı ve obezite yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,29).

Tablo 12 Kilo artışı ve obezite yan etki farkındalığı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	5	%10,4	11	%15,9	16	%13,7
Evet, biliyorum	34	%70,8	39	%56,5	73	%62,4
Hayır, bilmiyorum	9	%18,8	19	%27,5	28	%23,9
Kısmen bilgilendirildim	12	%25,0	17	%24,6	29	%24,8
Evet, yeterince bilgilendirildim	22	%45,8	25	%36,2	47	%40,2
Hayır, bilgilendirilmedim	13	%27,1	22	%31,9	35	%29,9
Hatırlamıyorum	1	%2,1	5	%7,2	6	%5,1

Hastalar gastrik ülser veya mevcut gastrik ülserin progresyonu (gastrointestinal etki) yan etkisi hakkında sorulan soruya 13'ü (%11,1) kısmen bildiğini, 24'ü (%20,5) bildiğini, 80'i (%68,4) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 14'ü (%12) kısmen bilgilendirildiğini, 18'i (%15,4) yeterince bilgilendirildiğini, 69'u (%59) bilgilendirilmediğini, 16'sı (%13,7) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 13).

Hastaların gastrointestinal yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,011). 'Evet, biliyorum' cevabını veren hastalarda, kadınlar tarafında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0037). 'Hayır, bilmiyorum' cevabını veren hastalarda, erkekler tarafında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0051). Gastrointestinal yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,1).

Tablo 13 Gastrointestinal yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	6	%12,5	7	%10,1	13	%11,1
Evet, biliyorum	16	%33,3	8	%11,6	24	%20,5
Hayır, bilmiyorum	26	%54,2	54	%78,3	80	%68,4
Kısmen bilgilendirildim	8	%16,7	6	%8,7	14	%12,0
Evet, yeterince bilgilendirildim	11	%22,9	7	%10,1	18	%15,4
Hayır, bilgilendirilmedim	24	%50,0	45	%65,2	69	%59,0
Hatırlamıyorum	5	%10,4	11	%15,9	16	%13,7

Hastaların nöropsikyatrik yan etkisi hakkında sorulan soruya 11'i (%9,4) kısmen bildiğini, 23'ü (%19,7) bildiğini, 83'ü (%70,9) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 11'i (%9,4) kısmen bilgilendirildiğini, 14'ü (%12) yeterince bilgilendirildiğini, 75'i (%64,1) bilgilendirilmediğini, 17'si (%14,5) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 14).

Hastaların nöropsikyatrik yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,096). Nöropsikyatrik yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,211).

Tablo 14 Nöropsikyatrik yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	7	%14,6	4	%5,8	11	%9,4
Evet, biliyorum	12	%25,0	11	%15,9	23	%19,7
Hayır, bilmiyorum	29	%60,4	54	%78,3	83	%70,9
Kısmen bilgilendirildim	6	%12,5	5	%7,2	11	%9,4
Evet, yeterince bilgilendirildim	8	%16,7	6	%8,7	14	%12,0
Hayır, bilgilendirilmedim	30	%62,5	45	%65,2	75	%64,1
Hatırlamıyorum	4	%8,3	13	%18,8	17	%14,5

Hastalar glokom ve katarakt yan etkisi (oftalmolojik etki) hakkında sorulan soruya 13'ü (%11,1) kısmen bildiğini, 22'si (%18,8) bildiğini, 82'si (%70,1) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 16'sı (%13,7) kısmen bilgilendirildiğini, 16'sı (%13,7) yeterince bilgilendirildiğini, 71'i (%60,7) bilgilendirilmediğini, 14'ü (%12) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 15).

Hastaların glokom ve katarakt yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,041). 'Evet, biliyorum' cevabını veren hastalarda, kadınlar tarafında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,016). 'Hayır, bilmiyorum' cevabını veren hastalarda, erkekler tarafında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,021). Glokom ve katarakt yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,102).

Tablo 15 Oftalmolojik yan etki farkındalığı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	6	%12,5	7	%10,1	13	%11,1
Evet, biliyorum	14	%29,2	8	%11,6	22	%18,8
Hayır, bilmiyorum	28	%58,3	54	%78,3	82	%70,1
Kısmen bilgilendirildim	8	%16,7	8	%11,6	16	%13,7
Evet, yeterince bilgilendirildim	9	%18,8	7	%10,1	16	%13,7
Hayır, bilgilendirilmedim	29	%60,4	42	%60,9	71	%60,7
Hatırlamıyorum	2	%4,2	12	%17,4	14	%12,0

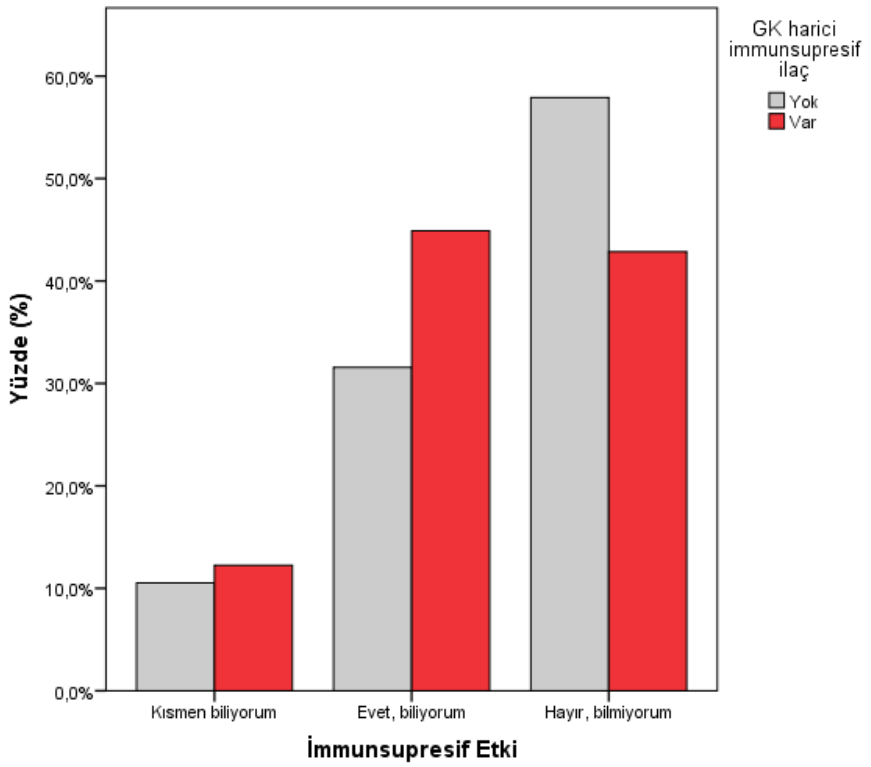
Hastalar immunsupresif yan etkisiyle enfeksiyonlara yatkın hale geldiği hakkında sorulan soruya 14'ü (%12) kısmen bildiğini, 50'si (%42,7) bildiğini, 53'ü (%45,3) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 23'ü (%19,7) kısmen bilgilendirildiğini, 36'sı (%30,8) yeterince bilgilendirildiğini, 50'si (%42,7) bilgilendirilmediğini, 8'i (%6,8) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 16).

Hastaların immunsupresif yan etki ve enfeksiyona yatkınlık bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,857).

Tablo 16 İmmunsupresif yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	5	%10,4	9	%13,0	14	%12,0
Evet, biliyorum	20	%41,7	30	%43,5	50	%42,7
Hayır, bilmiyorum	23	%47,9	30	%43,5	53	%45,3
Kısmen bilgilendirildim	7	%14,6	16	%23,2	23	%19,7
Evet, yeterince bilgilendirildim	16	%33,3	20	%29,0	36	%30,8
Hayır, bilgilendirilmedim	21	%43,8	29	%42,0	50	%42,7
Hatırlamıyorum	4	%8,3	4	%5,8	8	%6,8

Hastaların immunsupresif yan etki farkındalıkları, hastanın GK harici immunsupresif ilaç kullanıp kullanmamasına göre karşılaştırıldı. Şekil 4'te hastaların GK harici ek immunsupresif kullanma durumuna göre bilgi düzeyleri gösterilmiştir. Yapılan analizde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,474). Hastaların immunsupresif yan etki farkındalığı, ek immunsupresif ilaç kullanımına göre farklılaşmamaktadır.



Şekil 4 GK harici ek immunsupresif ilaç kullanma durumuna göre immunsupresif yan etki bilgi oranı

Hastalar kas yıkımı ve kas gücü zayıflığı yan etkisi (miyopati etkisi) hakkında sorulan soruya 16'sı (%13,7) kısmen bildiğini, 28'i (%23,9) bildiğini, 73'ü (%62,4) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 12'si (%10,3) kısmen bilgilendirildiğini, 26'sı (%22,2) yeterince bilgilendirildiğini, 65'i (%55,6) bilgilendirilmediğini, 14'ü (%12) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 17).

Hastaların miyopati yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,085). Miyopati yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,751).

Tablo 17 Miyopati yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	4	%8,3	12	%17,4	16	%13,7
Evet, biliyorum	16	%33,3	12	%17,4	28	%23,9
Hayır, bilmiyorum	28	%58,3	45	%65,2	73	%62,4
Kısmen bilgilendirildim	5	%10,4	7	%10,1	12	%10,3
Evet, yeterince bilgilendirildim	13	%27,1	13	%18,8	26	%22,2
Hayır, bilgilendirilmedim	25	%52,1	40	%58,0	65	%55,6
Hatırlamıyorum	5	%10,4	9	%13,0	14	%12,0

Hastalar doktor tavsiyesi dışında ilacı aniden kestiği zaman gelişecek olan adrenal kriz yan etkisi hakkında sorulan soruya 12'si (%10,3) kısmen bildiğini, 37'si (%31,6) bildiğini, 68'i (%58,1) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 16'sı (%13,7) kısmen bilgilendirildiğini, 28'i (%23,9) yeterince bilgilendirildiğini, 60'ı (%51,3) bilgilendirilmediğini, 13'ü (%11,1) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 18).

Hastaların adrenal kriz yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,296). Adrenal kriz yan etki bilgilendirilmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,065).

Tablo 18 Adrenal kriz yan etki farkındalığı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	4	%8,3	8	%11,6	12	%10,3
Evet, biliyorum	19	%39,6	18	%26,1	37	%31,6
Hayır, bilmiyorum	25	%52,1	43	%62,3	68	%58,1
Kısmen bilgilendirildim	4	%8,3	12	%17,4	16	%13,7
Evet, yeterince bilgilendirildim	17	%35,4	11	%15,9	28	%23,9
Hayır, bilgilendirilmedim	21	%43,8	39	%56,5	60	%51,3
Hatırlamıyorum	6	%12,5	7	%10,1	13	%11,1

Hastalar deride incelme ve yara yeri iyileşmesinin gecikme yan etkisi (dermatolojik etki) hakkında sorulan soruya 9'u (%7,7) kısmen bildiğini, 29'u (%24,8) bildiğini, 79'u (%67,5) bilmediğini ifade etti. Yine hastaların 12'si (%10,3) kısmen bilgilendirildiğini, 24'ü (%20,5) yeterince bilgilendirildiğini, 70'i (%59,8) bilgilendirilmediğini, 11'i (%9,4) hatırlamadığını ifade etti (Tablo 19).

Hastaların dermatolojik yan etki bilgisinde, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,177).

Tablo 19 Dermatolojik yan etki farkındalığı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Kısmen biliyorum	4	%8,3	5	%7,2	9	%7,7
Evet, biliyorum	16	%33,3	13	%18,8	29	%24,8
Hayır, bilmiyorum	28	%58,3	51	%73,9	79	%67,5
Kısmen bilgilendirildim	4	%8,3	8	%11,6	12	%10,3
Evet, yeterince bilgilendirildim	14	%29,2	10	%14,5	24	%20,5
Hayır, bilgilendirilmedim	27	%56,3	43	%62,3	70	%59,8
Hatırlamıyorum	3	%6,3	8	%11,6	11	%9,4

Tüm hastalar farkındalık sorularına 180 (%12,8) adet "Kısmen biliyorum", 429 (%30,6) adet "Evet, biliyorum", 795 (%56,6) adet "Hayır, bilmiyorum" cevabı vermiştir. Yine tüm hastalar bilgilendirilmeye dair sorulara 216 (%15,4) adet "Kısmen bilgilendirildim", 304 (%21,7) adet "Evet, yeterince bilgilendirildim", 715 (%50,9) adet "Hayır bilgilendirilmedim", 169 (%12) adet ise "Hatırlamıyorum" cevabı vermiştir (Tablo 20).

Hastaların 12 yan etki için bilgi seviyesine dair verdiği cevaplar toplamının cinsiyete göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. "Evet, biliyorum" ve "Hayır, bilmiyorum" cevapları normal dağılıma uyduğu kabul edildi (çarpıklık ve basıklık değerleri ±2 aralığındadır). Yapılan analizde kadın ve erkek arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p değerleri; 0,014 ve 0,038'dir). "Kısmen biliyorum" cevabının

normal dağılıma uymadığı görüldü ve yapılan analizde anlamlı fark saptanmadı (p=0,441).

Hastaların 12 yan etki hakkında bilgilendirilmesine dair sorulan sorulara verdikleri cevaplar toplamının cinsiyete göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. Yapılan analizlerde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri: 0,977; 0,064; 0,408; 0,401'dir).

Hastaların 12 yan etki hakkında bilgi ve bilgilendirilmesine dair sorulan sorulara verdikleri cevaplar toplamının yaş grubuna göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. Yaş grupları 18 – 24, 25 – 44, 45 – 64, 65 ve üzeri olarak gruplandırıldı. Yapılan analizlerde bilgi ve bilgilendirilmede yaş grubuna göre anlamlı fark saptanmadı (p değerleri: Bilgi için 0,703; 0,262; 0,091; bilgilendirilme için 0,635; 0,140; 0,91; 0,237'dir).

Tablo 20 Hastaların 12 yan etki için cinsiyete göre verilen toplam cevap sayısı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	Σ	**%**	**Σ**	**%**	**Σ**	**%**
Kısmen biliyorum	69	%12,0	111	%13,4	180	%12,8
Evet, biliyorum	222	%38,5	207	%25,0	429	%30,6
Hayır, bilmiyorum	285	%49,5	510	%61,6	795	%56,6
Kısmen bilgilendirildim	87	%15,1	129	%15,6	216	%15,4
Evet, yeterince bilgilendirildim	159	%27,6	145	%17,5	304	%21,7
Hayır, bilgilendirilmedim	275	%47,7	440	%53,1	715	%50,9
Hatırlamıyorum	55	%9,6	114	%13,8	169	%12,0

Hastaların yan etki bilgi seviyesine dair verdiği cevaplar toplamının hastalık grubuna (renal transplantasyon, büllöz hastalıklar, nefrotik sendrom, diğer hastalıklar) göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. Yan etki sorularına verilen "Kısmen biliyorum", "Evet, biliyorum" ve "Hayır, bilmiyorum" cevaplarında hastalık grubuna göre anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla: 0,082; 0,495; 0,625). Ayrıca hastaların bilgilendirilmeye ait sorulan sorulara verdikleri cevaplar toplamının

belirtilen hastalık grubuna göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. “Kısmen bilgilendirildim”, “Evet, yeterince bilgilendirildim” ve “Hayır, bilgilendirilmedim” cevaplarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p değerleri sırasıyla: 0,126; 0,493; 0,247). Sadece “Hatırlamıyorum” cevabında anlamlı fark (p=0,021) bulundu.

Sorulan 12 adet yan etki için kısmen veya yeterince bilme ile bilgilendirilme sayıları Tablo 21’de verilmiştir. Sorulara verilen “Kısmen biliyorum” ve “Evet, biliyorum” cevaplarının toplamı, hastanın yan etki bilgisi hakkında fikir vermektedir. Benzer şekilde “Kısmen bilgilendirildim” ve “Evet, yeterince bilgilendirildim” cevapları toplamı da hastanın bilgilendirilmesine dair fikir vermektedir. Hastaların 8’i (%6,8) sorulan yan etkiler hakkında hiç bilgi sahibi olmadığı görülmüştür. Sorulan 12 yan etkinin tamamı hakkında bilgi sahibi olan hasta sayısı 11’dir (%9,4). Hastaların %51,3’ü 1 ila 5 arasında yan etki hakkında kısmen ya da yeterince bilgilidir. Hastaların 20’si (%17,1) hiçbir yan etki hakkında kısmen ya da yeterince bilgilendirildiğini ifade etmemiştir. Hastaların 10’u (%8,5) yan etkilerin tamamı hakkında kısmen ya da yeterince bilgilendirildiğini ifade etmiştir. Hastaların %48’7 si 1 ila 5 adet yan etki hakkında kısmen ya da yeterince bilgilendirildiğini ifade etmiştir (Tablo 21).

Tablo 21 GK'nın 12 adet yan etkisi için kısmen veya yeterince bilme ile bilgilendirilme sayıları

	Kısmen veya Yeterince Bilinen Yan Etki			Kısmen veya Yeterince Bilgilendirilen Yan Etki		
Adet	**n**	**%**	**Kümülatif Yüzde***	**n**	**%**	**Kümülatif Yüzde***
0	8	%6,8	-	20	%17,1	-
1	13	%11,1	%11,1	14	%12,0	%12,0
2	11	%9,4	%20,5	12	%10,3	%22,2
3	11	%9,4	%29,9	8	%6,8	%29,1
4	14	%12,0	%41,9	15	%12,8	%41,9
5	11	%9,4	%51,3	8	%6,8	%48,7
6	8	%6,8	%58,1	8	%6,8	%55,6
7	12	%10,3	%68,4	7	%6,0	%61,5
8	8	%6,8	%75,2	6	%5,1	%66,7
9	2	%1,7	%76,9	1	%0,9	%67,5
10	4	%3,4	%80,3	4	%3,4	%70,9
11	4	%3,4	%83,8	4	%3,4	%74,4
12	11	%9,4	%93,2	10	%8,5	%82,9

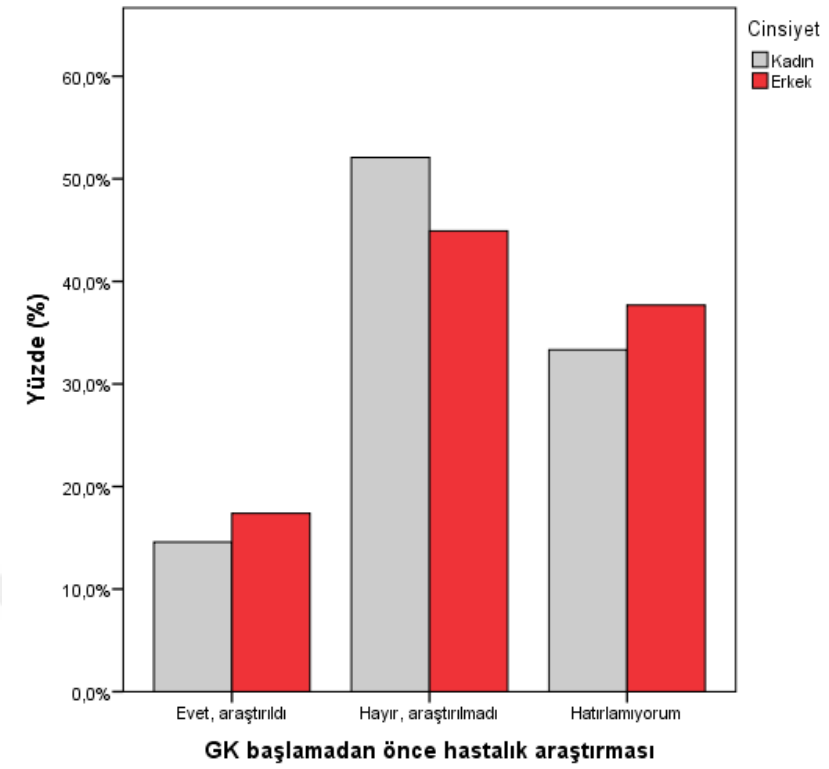
*Kümülatif yüzde, 1 yan etkiden başlayıp ilgili yan etki sayısına kadar olan bilme ya da bilgilendirilmenin toplam yüzdesidir (Örnek; Adet sütununda 3 olarak geçen yan etkinin kümülatif yüzdesi 1, 2 ve 3 yan etkilerin toplam yüzdesidir).

Yan etkilerin kısmen veya yeterince bilme-bilgilendirilme yüzdeleri Tablo 22'de verilmiştir. Hastaların %76,1'i kilo artışı – obezite, %54,7'si immunsupresif ve %47,9'u hipertansif yan etkisini kısmen ya da yeterince bildiğini ifade etmiştir. Hastaların %65'i kilo artışı – obezite, %50,4'ü immunsupresif ve %42,7'si hipertansif yan etki konusunda kısmen ya da yeterince bilgilendirildiğini ifade etmiştir (Tablo 22).

Tablo 22 Yan etkilerin kısmen veya yeterince bilme-bilgilendirilme yüzdeleri

	Kısmen veya yeterince bilme (A)		**Kısmen veya yeterince bilgilendirilme (B)**		**Bilgi ve bilgilendirilme farkının bilmeye oranı ((A-B)/A)**
Yan Etki Çeşidi	**%**	**Sıra**	**%**	**Sıra**	**%**
Kilo Artışı-Obezite	%76,1	1	%65,0	1	%14,6
İmmunsupresif	%54,7	2	%50,4	2	%7,8
Hipertansif	%47,9	3	%42,7	3	%10,7
Osteoporoz	%47,0	4	%39,3	4	%16,4
Kardiyovasküler	%47,0	5	%34,2	7	%27,3
Hiperglisemi	%45,3	6	%35,9	6	%20,8
Adrenal Kriz	%41,9	7	%37,6	5	%10,2
Miyopati	%37,6	8	%32,5	8	%13,6
Dermatolojik	%32,5	9	%30,8	9	%5,3
Gastrointestinal	%31,6	10	%27,4	10	%13,5
Oftalmolojik	%29,9	11	%27,4	11	%8,6
Nöropsikyatrik	%29,1	12	%21,4	12	%26,5

Hastalara GK başlamadan önce GK yan etkisi ile ilişkili hastalıkların araştırılıp araştırılmadığı soruldu. Hastaların 19'u (%16,2) en az bir hastalık araştırıldığını, 56'sı (%47,9) hiç hastalık araştırılmadığını ve 42'si (%35,9) hatırlamadığını ifade etti. Verilen cevapların cinsiyete göre dağılımı Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 5 GK başlamadan önce GK ilişkili hastalıkların araştırılması

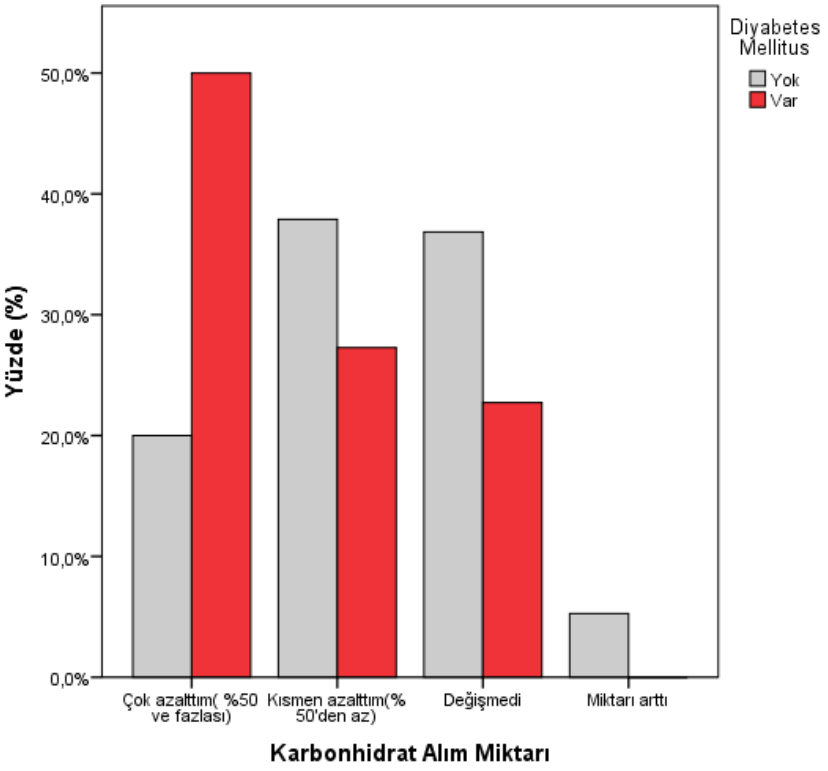
Hastalara GK başlandıktan sonra karbonhidrat alımının değişip değişmediği soruldu. Hastaların 30'u (%25,6) çok azalttığını, 42'si (%35,9) kısmen azalttığını, 40'ı (%34,2) değişmediğini ve 5'i (%4,3) ise karbonhidrat alım miktarının arttığını belirtmiştir (Tablo 23).

Tablo 23 Hastaların GK başlandıktan sonra karbonhidrat alımının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Çok azalttım(%50 ve fazlası)	13	%27,1	17	%24,6	30	%25,6
Kısmen azalttım(%50'den az)	17	%35,4	25	%36,2	42	%35,9
Değişmedi	17	%35,4	23	%33,3	40	%34,2
Miktarı arttı	1	%2,1	4	%5,8	5	%4,3

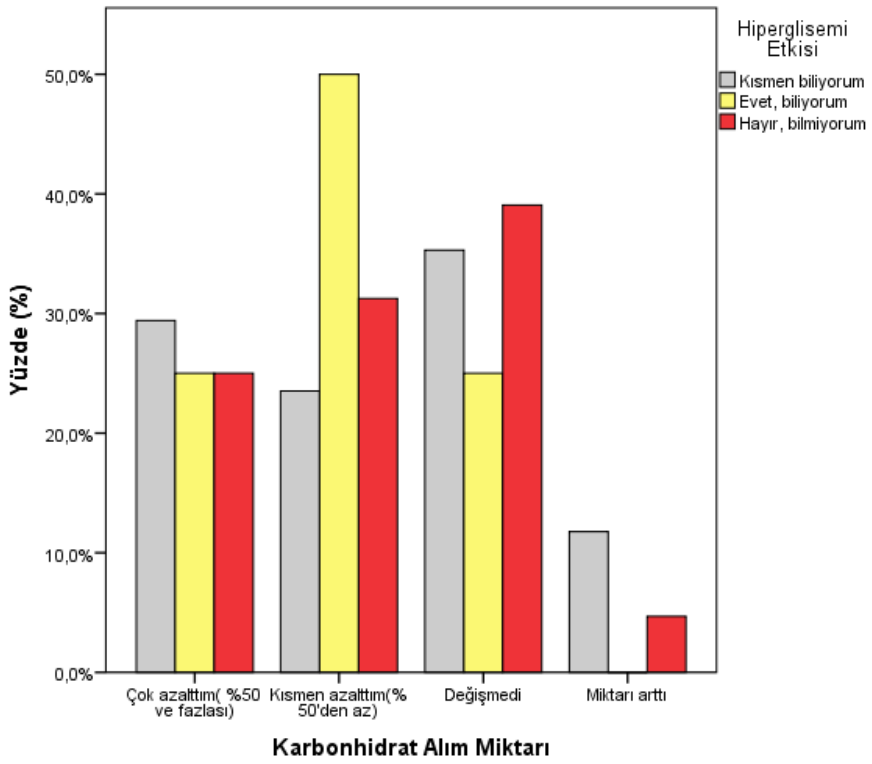
Hastaların diyabetes mellitus hastalığı olup olmamasına göre verdikleri cevapların dağılım grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir. Yapılan analizde "Miktarı arttı" cevabı veren hastalar analiz dışı bırakıldığında; diyabetes mellitusu olan hastalar ile

olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,023). Bu farklılığın diyabeti olan hasta grubunun karbonhidrat miktarını çok azaltmasına bağlı olduğu görüldü (p=0,0069).



Şekil 6 Hastaların karbonhidrat alım miktarının diyabet hastalığı olup olmamasına göre grafiği

Hastaların GK'ların hiperglisemi yan etkisine verdikleri cevaplar ile aldıkları karbonhidrat miktar değişim grafiği Şekil 7'de gösterilmiştir. Yapılan analizde "Miktarı arttı" cevabı veren hastalar analiz dışı bırakıldığında; hiperglisemi yan etki bilgisi ile karbonhidrat alım miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,363). Hastaların GK'ların hiperglisemi yan etki bilgisi karbonhidrat alım miktarını etkilememektedir.



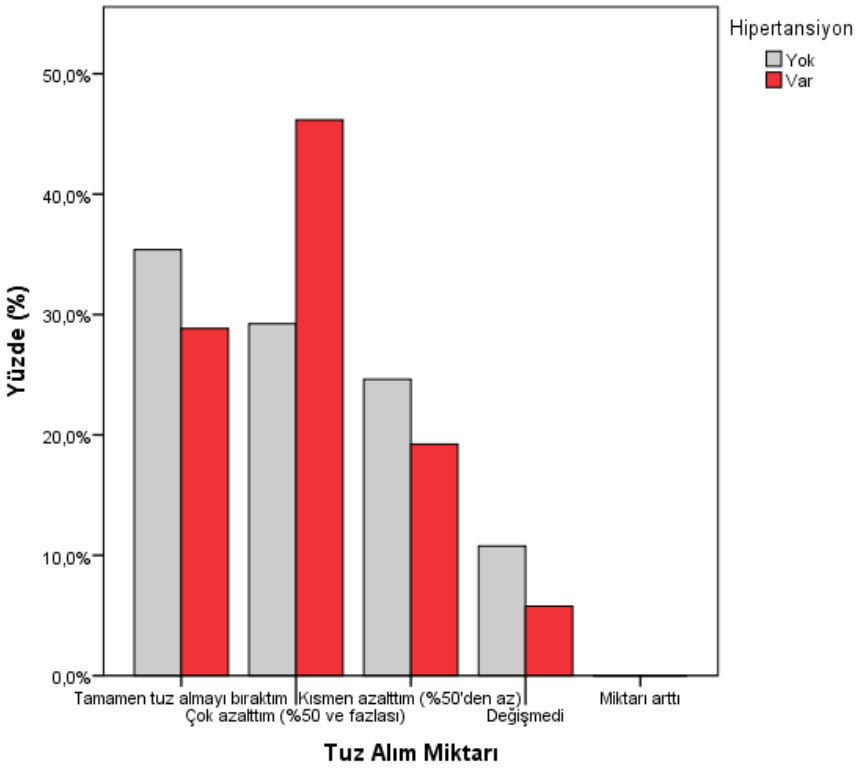
Şekil 7 GK'ların hiperglisemi yan etki bilgisi ile karbonhidrat alım miktarının karşılaştırılması

Hastalara GK başlandıktan sonra tuz alım miktarının değişip değişmediği soruldu. Hastaların 38'i (%32,5) tamamen tuz almayı bıraktığını, 43'ü (%36,8) çok azalttığını, 26'sı (%22,2) kısmen azalttığını ve 10'u (%8,5) ise tuz alım miktarının değişmediğini belirtmiştir. Hastalardan hiçbiri tuz alım miktarını artırmamıştır (Tablo 24).

Tablo 24 Hastaların GK başlandıktan sonra tuz alım miktarlarının cinsiyete göre dağılımı

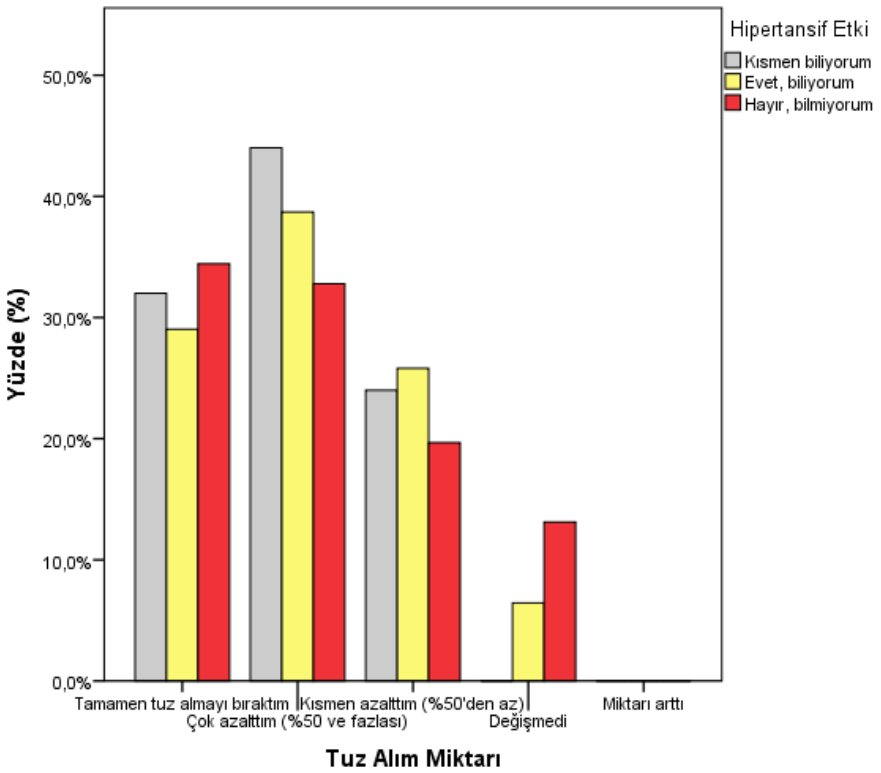
	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Tamamen tuz almayı bıraktım	15	%31,3	23	%33,3	38	%32,5
Çok azalttım (%50 ve fazlası)	15	%31,3	28	%40,6	43	%36,8
Kısmen azalttım (%50'den az)	13	%27,1	13	%18,8	26	%22,2
Değişmedi	5	%10,4	5	%7,2	10	%8,5
Miktarı arttı	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0

Hastaların hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre verdikleri cevapların dağılım grafiği Şekil 8'de gösterilmiştir. Yapılan analizde hipertansiyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,278). Hastaların hipertansiyon hastalığının olup olmaması tuz alım miktarını etkilememektedir.



Şekil 8 Hastaların tuz alım miktarının hipertansiyon hastalığı olup olmamasına göre grafiği

Hastaların GK'ların hipertansif yan etkisine verdikleri cevaplar ile tuz alım miktarlarının değişim grafiği Şekil 9'da gösterilmiştir. Hipetansif yan etki bilgisi ile tuz alım miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,542). Hastaların GK'ların hipertansif yan etki bilgisi tuz alım miktarını etkilememektedir.



Şekil 9 GK'ların hipertansif yan etki bilgisi ile tuz alım miktarının karşılaştırılması

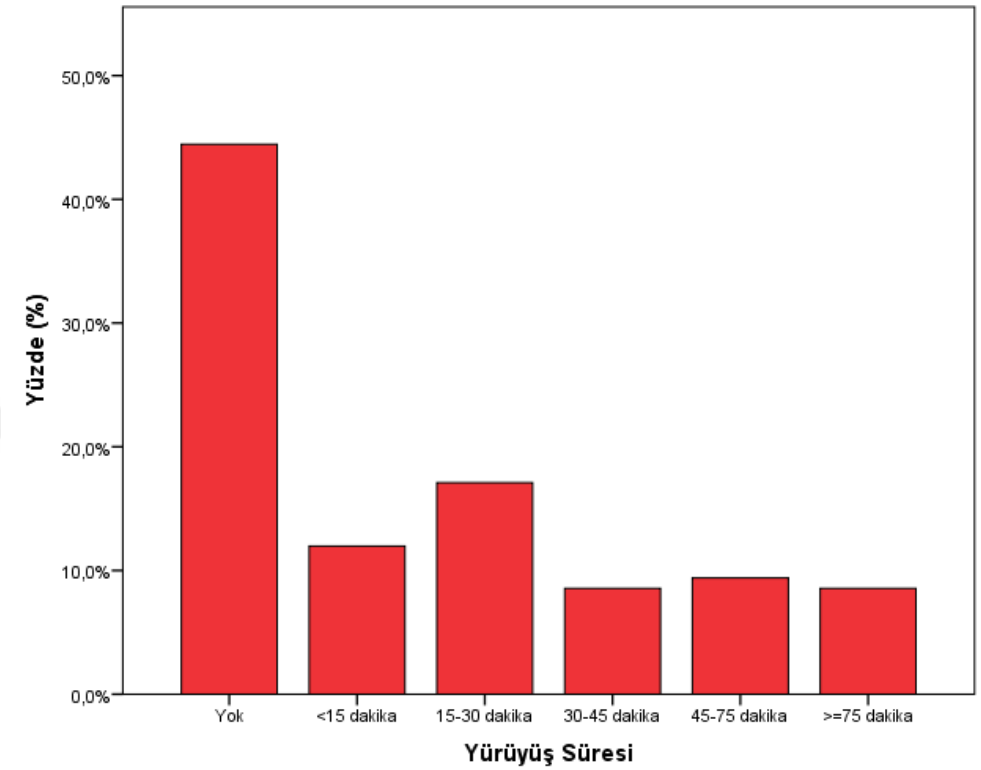
Hastalara yürüyüş egzersizi yapıp yapmadıkları soruldu. Hastaların 65'i (%55,6) yürüyüş egzersizi yaptığını, 52'si (%44,4) ise yürüyüş egzersizi yapmadığını belirtti. Yapılan analizde kadınlar ile erkeklerin yürüyüş egzersizi yapmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,004). Erkeklerin kadınlara göre daha fazla yürüyüş egzersizi yaptıkları görülmektedir (Tablo 25).

Tablo 25 Hastaların yürüyüş egzersizi durumlarının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Evet, yaptım	19	%39,6	46	%66,7	65	%55,6
Hayır, yapmadım	29	%60,4	23	%33,3	52	%44,4

Hastaların yürüyüş egzersizi sürelerinin ortalaması günlük olarak hesaplanmıştır. Hastaların 52'si (%44,4) hiç yürüyüş egzersizi yapmadığını, 14'ü (%12) günlük 15 dakikadan az yürüdüğünü, 20'si (%17,1) 15 ila 30 dakika arasında yürüdüğünü, 10'u (%8,5) 30 ila 45 dakika yürüdüğünü, 11'i (%9,4) 45 ila 75 dakika

yürüdüğünü ve 10'u ise (%8,5) günlük 75 dakika ve üzeri yürüdüğünü belirtmiştir (Şekil 10).



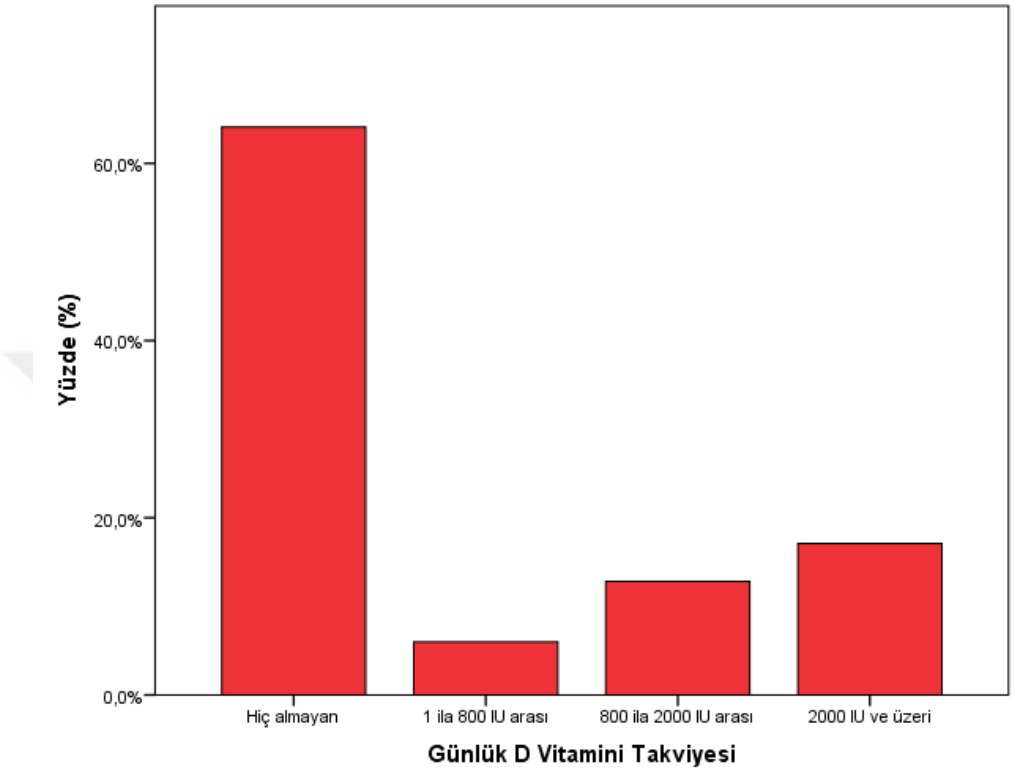
Şekil 10 Hastaların günlük yürüyüş egzersizi süreleri

Hastalara ağırlık kaldırma egzersizi yapıp yapmadığı soruldu. 117 hastanın 116'sı (%99,1) ağırlık kaldırma egzersizi yapmadığını ifade etti. Sadece 1 (%0,9) hasta ağırlık kaldırma egzersizi yaptığını ifade etti.

Hastalara D vitamini takviyesi alıp almadığı soruldu. Verilen cevaplar günlük ortalama IU (international unit) olarak hesaplanıp seviyelendirildi. Hastaların 75'i (%64,1) günlük D vitamini takviyesi hiç almazken, 7'si (%6) 1 ila 800 IU arası, 15'i (%12,8) 800 ila 2000 IU arası ve 20'sinin (%17,1) 2000 IU ve üzeri D vitamini takviyesi aldığı belirlendi (Şekil 11).

Hastaların D vitamini takviyesi alma durumunun, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; osteoporoz yan etkisi hakkında hiç bilgi sahibi olmayanlar ve olanlar, D vitamini takviyesi alanlar ve almayanlar şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı

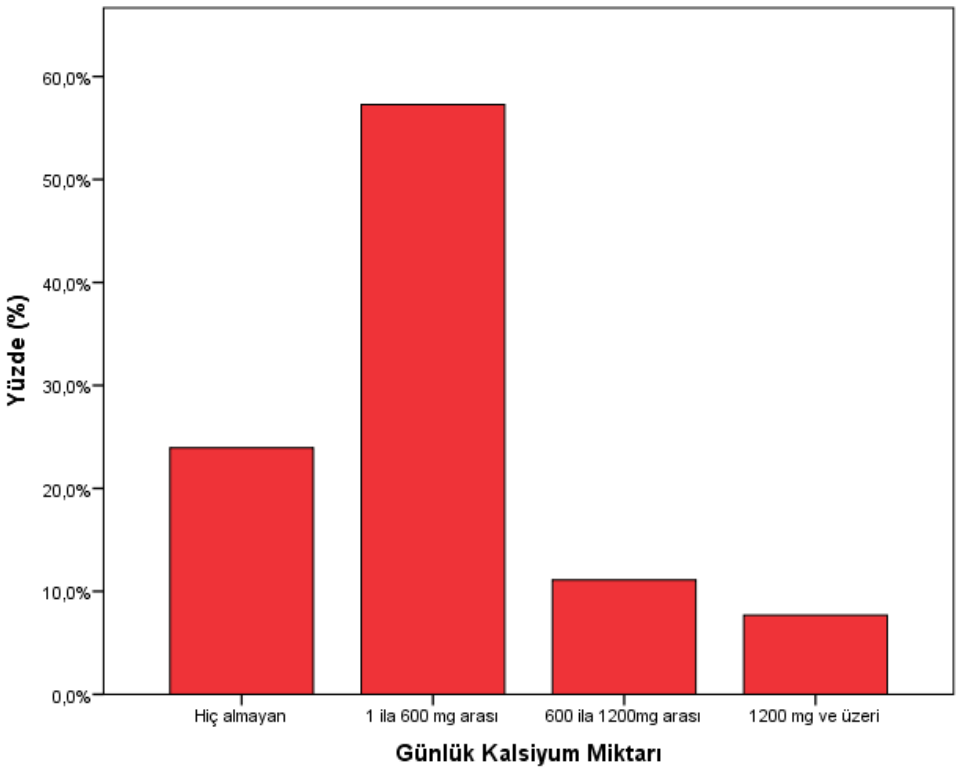
fark saptanmadı (p=0,1). Hastaların D vitamini takviyesi alma durumu, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre değişmemektedir.



Şekil 11 Hastaların aldığı hesaplanan ortalama günlük D vitamini miktarı

Hastalara süt ve süt ürünü tüketip tüketmediği soruldu. Verilen cevaplardaki değerlere kalsiyum içeren takviyeler de dâhil edilerek hastaların aldığı günlük kalsiyum miktarı hesaplandı. Hastaların 28'i (%23,9) hiç süt, süt ürünü ve kalsiyum takviyesi almazken, 67'si (%57,3) 1 ila 600 mg, 13'ü (%11,1) 600 ila 1200 mg ve 9'unun (%7,7) 1200 mg ve üzeri kalsiyum alımı olduğu görüldü (Şekil 12).

Hastaların günlük aldığı kalsiyum miktarının, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; osteoporoz yan etkisi hakkında hiç bilgi sahibi olmayanlar ve olanlar, günlük kalsiyum miktarı alan ve almayanlar şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,716). Hastaların günlük kalsiyum alımı, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre değişmemektedir.



Şekil 12 Hastaların aldığı hesaplanan ortalama günlük kalsiyum miktarı

Hastalara anti-rezorptif tedavi bağlamında kemik erimesi (osteoporoz) tedavisi alıp almadığı soruldu. Hastaların 115'i (%98,3) hiç anti-rezorptif tedavi almazken, 1 (%0,9) hasta yetersiz veya geçici tedavi, 1 (%0,9) hasta ise yeterli veya halen anti-rezorptif tedavi aldığını belirtmiştir.

Hastalara vücut ağırlığı takibi yapıp yapmadıkları sorularak verilen cevaplar gruplandırıldı. Hastaların 41'i (%35) vücut ağırlığı takibi yapmadıklarını, 1'i (%0,9) 6 aydan daha uzun süre aralıklarla ve 75'i (%64,1) 6 ay ve daha kısa aralıklarla vücut ağırlığı takibi yaptıklarını belirtmişlerdir (Tablo 26).

Hastaların vücut ağırlığı takip durumunun, GK'nın kilo artışı yan etkisi hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; kilo artışı yan etkisi hakkında hiç bilgi sahibi olmayanlar ve olanlar, vücut ağırlığı takibi hiç yapmayanlar ile yapanlar şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,59). Hastaların vücut ağırlığı takibi, GK'nın kilo artışı yan etkisi hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre değişmemektedir.

Hastalara hangi sıklıkta göz muayene kontrolüne gittikleri soruldu. Hastaların 92'si (%78,6) hiç gitmediğini, 5'i (%4,3) 1 sene üzeri ve 20'si (%17,1) yıllık göz muayenesi yaptırdıklarını ifade etmiştir (Tablo 26).

Hastalara diyabetes mellitus taraması için takip yapıp yapmadıkları soruldu. Hastaların 90'ı (%76,9) hiç gitmediğini, 8'i (%6,8) 6 ay üzeri sıklıkta ve 19'u (%16,2) 6 ay ve altı sıklıkta kontrole gittiğini belirtti (Tablo 26).

Hastaların diyabetes mellitus yan etkisi için kontrole gitme durumunun, GK'nın hiperglisemi yan etkisi hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; hiperglisemi yan etkisi hakkında hiç bilgi sahibi olmayanlar ve olanlar, diyabet için kontrole hiç gitmeyenler ile gidenler şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004). Hastaların diyabet yan etki kontrolü, GK'nın hipergelisemi yan etkisi hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre farklılaşmaktadır; bilgi sahibi olan hastalar diyabet için tarama ve takip konusunda daha duyarlı bulunmuştur.

Hastalarda ne sıklıkta kan basıncı kontrolü yaptıkları soruldu. Hastaların 48'i (%41,0) hiç ölçüm yapmadığını, 3'ü (%2,6) 6 ay üzeri aralıklı, 2'si (%1,7) 3 ila 6 ay aralıklı, 64'ü (%54,7) ise 3 ay ve altı aralıklı kan basıncını ölçtürdüğünü ifade etti (Tablo 26).

Hastaların hipertansiyon için kan basıncı kontrol durumunun, GK'nın hipertansif yan etki hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; hipertansif yan etki hakkında hiç bilgi sahibi olmayanlar ve olanlar, hipertansiyon için kan basıncı kontrolü yaptıranlar ile yaptırmayanlar şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,458). Hastaların hipertansiyon için kan basıncı kontrol durumu, GK'nın hipertansif yan etki hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre farklılaşmamaktadır.

Hastalara osteoporoz için ne sıklıkta doktora başvurdukları ve kemik kütle ölçümü yaptırdıkları soruldu. Hastaların 94'ü (%80,3) hiç kemik kütle ölçümü yaptırmadığını, 12'si (%10,3) 1 sene üzeri aralıklı ve 11'i (%9,4) yıllık kemik kütle ölçümü yaptırdığını ifade etti (Tablo 26).

Hastaların osteoporoz için *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) çektirme durumunun, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkındaki bilgisiyle değişip değişmediği araştırıldı. Hastalar; osteoporoz yan etkisi hakkında hiç bilgi sahibi

olmayanlar ve olanlar, osteoporoz için DEXA hiç çektirmeyenler ile çektirenler şeklinde ikişer gruplandırıldı. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004). Hastaların DEXA çektirme durumu, GK'nın osteoporoz yan etkisi hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre farklılaşmaktadır; bilgi sahibi olan hastalar osteoporoz için DEXA çektirme konusunda daha duyarlıdır.

Tablo 26 Hastaların vücut ağırlığı takibi ve göz, diyabet, kan basıncı, osteoporoz kontrol sıklıkları

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Vücut Ağırlığı Takibi						
Hiç takip etmeyen	19	%39,6	22	%31,9	41	%35,0
6 aydan daha uzun süreli takip eden	0	%0,0	1	%1,4	1	%0,9
6 ay ve daha sık takip eden	29	%60,4	46	%66,7	75	%64,1
Göz Muayenesi						
Hiç gitmeyen	38	%79,2	54	%78,3	92	%78,6
1 sene üzeri giden	2	%4,2	3	%4,3	5	%4,3
Yıllık giden	8	%16,7	12	%17,4	20	%17,1
Diyabet Kontrolü						
Hiç gitmeyen	41	%85,4	49	%71,0	90	%76,9
6 ay üzeri aralıklı giden	2	%4,2	6	%8,7	8	%6,8
6 ay ve altı aralıklı giden	5	%10,4	14	%20,3	19	%16,2
Kan Basıncı Kontrolü						
Hiç ölçüm yapmayan	27	%56,3	21	%30,4	48	%41,0
6 ay üzeri aralıklı ölçüm yapan	3	%6,3	0	%0,0	3	%2,6
3 ila 6 ay aralıklı ölçüm yapan	1	%2,1	1	%1,4	2	%1,7
3 ay ve altı aralıklı ölçüm yapan	17	%35,4	47	%68,1	64	%54,7
Osteoporoz Kontrolü						
Hiç çektirmeyen	37	%77,1	57	%82,6	94	%80,3
1 sene üzeri çektiren	3	%6,3	9	%13,0	12	%10,3
Yıllık çektiren	8	%16,7	3	%4,3	11	%9,4

Hastaların vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü. Hastalardan 2 tanesinin vücut ağırlığı ve boy ölçümü yoktu. Hastaların (n=115) vücut ağırlıklarının en düşük değeri 44 kg, en yüksek değeri 128 kg, ortalaması 73,87 kg ve medyanı 72 kg idi. Hastaların

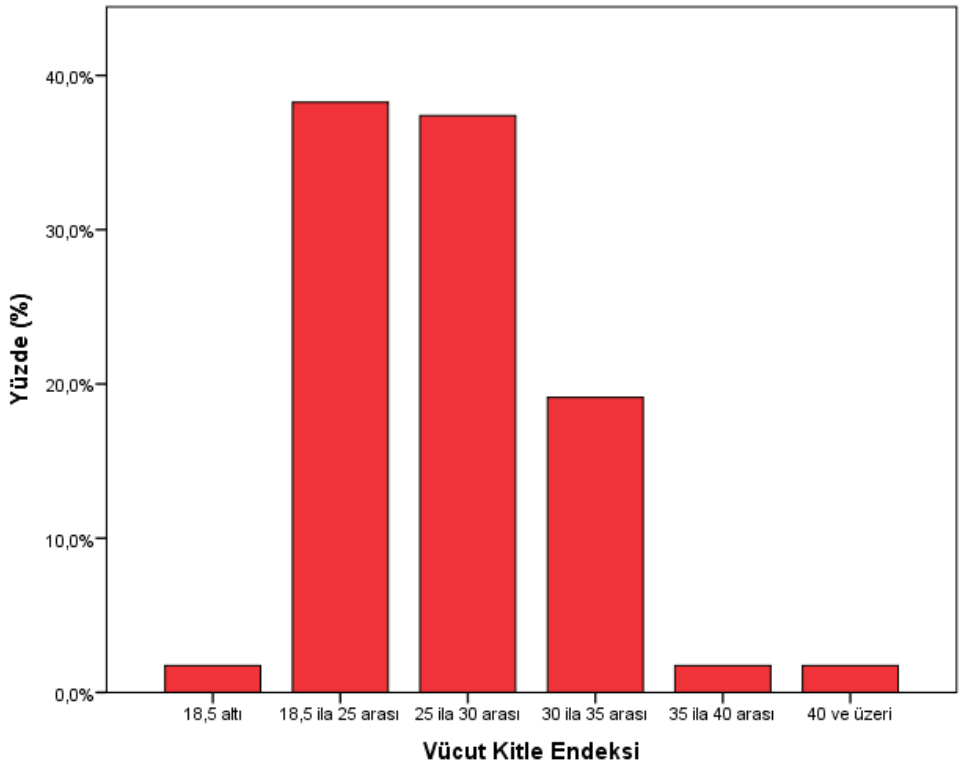
(n=115) boy uzunluklarının en düşük değeri 146 cm, en yüksek değeri 192cm, ortalaması 166,71 cm ve medyanı 167 cm idi (Tablo 27).

Hastaların bel çevresi ölçümü yapıldı. Hastalardan 3 tanesinin bel çevresi ölçümü yoktu. Bel çevrelerinin (n=114) en düşük değeri 58 cm, en yüksek değeri 140 cm, ortalaması 94,48 cm ve medyanı 95 cm idi (Tablo 27).

Tablo 27 Hastaların vücut ağırlığı, boy ve bel çevrelerine ait istatistik verileri

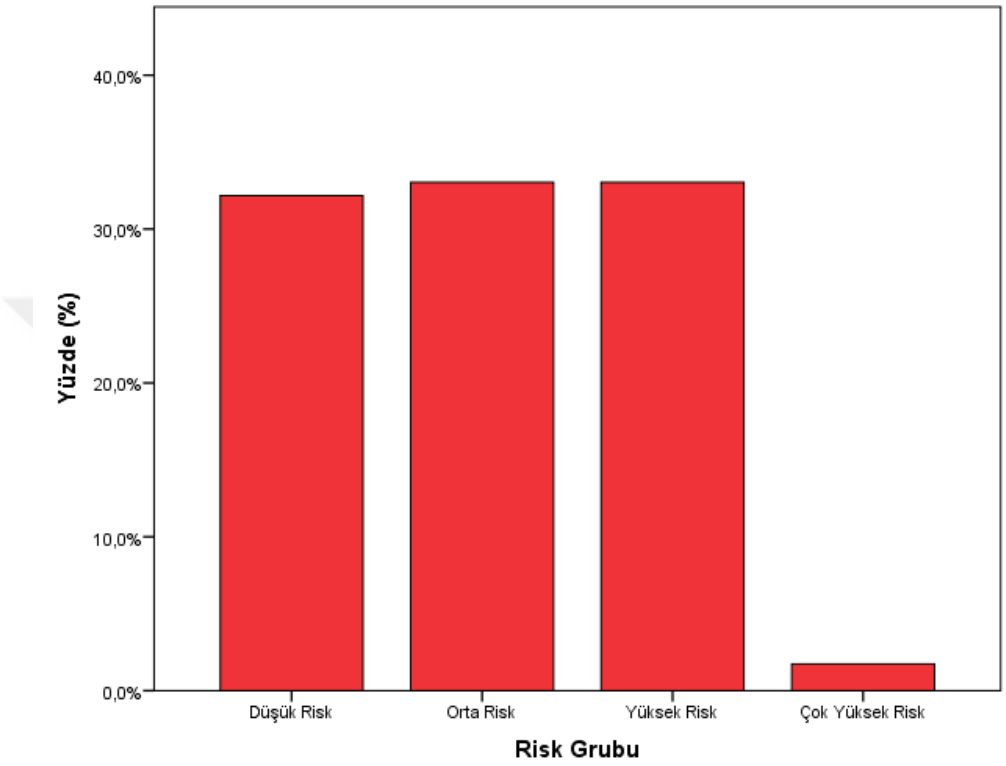
	n	Minumum	Maksimum	Ortalama	Medyan
Vücut Ağırlığı (kg)	115	44	128	73,87	72,00
Boy (cm)	115	146	192	166,71	167,00
Bel Çevresi	114	58	140	94,48	95,00

Boy ve uzunlukları bilinen hastaların (n=115) VKİ (kg/m^2) hesaplandı. VKİ<18,5 olan 2 hasta, 18,5 ila 25 arası 44 hasta, 25 ila 30 arası 43 hasta, 30 ila 35 arası 22 hasta, 35 ila 40 arası 2 hasta, 40 ve üzeri 2 hasta vardı (Şekil 13).



Şekil 13 Hastaların vücut kitle indekslerinin dağılımı

Hastaların bel çevresi ve VKİ'ye göre diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirildi (63). Hastalardan 2'sinin (%1,7) bel çevresi ölçümü ve VKİ'si bilinmediğinden risk sınıflaması yapılamadı. Hastaların 37'si (%31,6) düşük riskli, 38'i (%32,5) orta riskli, 38'i (%32,5) yüksek riskli ve 2'si (%1,7) çok yüksek riskli bulundu (Şekil 14).



Şekil 14 Hastaların bel çevresi ve VKI'ya göre diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada hastaların GK yan etki farkındalıkları araştırılmıştır. GK'ların çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler; kas güçsüzlüğü gibi günlük hayat kalitesini etkileyen durumlardan, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklara ve akut koroner sendrom gibi mortal durumlara sebep olabilecek kadar geniş bir spektrumda yer almaktadır.

Bu çalışmada tek merkezli olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde üç aydan daha uzun süreli glukokortikoid kullanan hastaların yan etki farkındalığı araştırılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 117 hastaya anket yoluyla sorular yöneltilerek bilgi toplanmış ve veri analizi yapılmıştır. GK'ların çok çeşitli ve sayıda yan etkilerinden yaygın veya ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olanlar seçilmiştir. Bu çerçevede sorular, GK'ların hipertansif, hiperglisemi, osteoporoz, kardiyovasküler, kilo artışı – obezite, gastrointestinal, nöropsikyatrik, oftalmolojik, immunsupresif, miyopati, adrenal kriz ve dermatolojik yan etkilerini içermektedir. Yine hastaların bu yan etkiler hakkında bilgilendirilme durumları da araştırılmıştır. Ayrıca hastaların GK yan etkileri için rutin muayene ve korunmaya yönelik pratikleri hakkında sorular sorulmuştur. Böylelikle hastaların hem farkındalıkları hem de bunun pratik karşılığı anlaşılmaya çalışılmıştır.

Ankete katılan 117 hastanın %41'i kadın ve % 59'u erkek hastadan oluşmuştur. Hastaların yaş ortalaması 44,4±14,3 idi. Bir üniversite hastanesinde 2005 yılında dahiliye kliniklerinde yatan ve kortikosteroid tedavisi alan 118 hastanın katıldığı bir çalışmada yaş ortalaması 48,94±14,72 olarak görülmüştür (64). Romatoloji polikliniğinde kortikosteroid kullanan 193 hastanın bilgi ve tutumlarının araştırıldığı bir diğer çalışmada yaş ortalaması ise 46,9 ±13,1 olarak görülmüştür (65). Her iki çalışmadaki bu değerler, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ile uyumludur. Doktorların ve hastaların GK'lara bakış açılarını araştıran başka bir çalışmada GK kullanan hastaların yaş ortalaması 53±14'tür. Yine bir romatoloji kliniğinde GK kullanan hastaların tutumunu araştıran bir çalışma da yaş ortalaması ise 54,42 ± 16,54'tür. Çalışmamızdaki yaş ortalaması Türkiye'de yapılan iki çalışma ile uyumlu olmakla birlikte, Türkiye dışında yapılan diğer iki çalışmadan farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebi bu çalışmalarda GK kullanan hastaların çoğunluklu romatoid artrit hastaları olması ve romatoid artrit ileri yaş hastalığı olmasından; çalışmamızda

ise hastaların GK kullanım sebebinin çoğunlukla renal transplantasyon olması ve Türkiye'de renal nakil yaşının 3 ve 4. dekat civarında olmasından kaynaklanabilir (66–69).

Glukokortikoidler sistemik lupus eritamozus gibi romatolojik hastalıkların alevlenme dönemlerinde pulse tedavi şeklinde veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde orta – yüksek doz olarak kısa dönem içerisinde kullanılmaktadır. Büllöz hastalıklarda veya organ nakil hastalarının immunsupresif tedavi rejimi içerisinde uzun süre kullanılmaktadır. Bu gibi kronik kullanımlarda, hem kullanım süresi hem de kümülatif GK dozu ciddi şekilde artmaktadır. Ayrıca GK kullanım süresi arttıkça, dozdan bağımsız olarak yan etki sıklığı da artmaktadır. Dolayısıyla düşük dozda bile olsa, GK kullanım süresi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda hastaların GK kullanım süresinin ortalaması 58,5 aydır. Medyan değeri ise 40 ay olarak görülmüştür. Steroid kullanan 146 hastada gelişen değişikliklerin ve zorlukların araştırıldığı bir çalışmada GK kullanım süreleri ile çalışmamızdaki hastaların GK kullanım süreleri benzerlik göstermektedir (70). Yine kortikosteroid kullanan 193 hastanın bilgi ve tutumlarını değerlendirildiği farklı bir çalışmada GK kullanım süresinin medyan değeri 60 ay olarak görülmüştür. Bu değer, çalışmamızdaki GK kullanım süresinin medyan değerinden kısmen farklılık gösterse de 40 ay, GK'nın yan etkilerinin çıkması için yeterli bir süredir (65,71). Ayrıca böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda immunsupresif ilaç kullanımına uyum ve yaşam kalite düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, ilaç kullanım süresi arttıkça ilaç uyumunun azaldığı ve bu nedenle ilaç yan etkisinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (72). Bu bilgiler, GK kullanan hastaların yan etki takibinde kullanılan sürenin de dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

GK'ların günlük doz miktarının artmasıyla yan etki sıklığının ve ağırlığının arttığı bilinmektedir. Hastaların düşük doz (≤7,5 mg/gün) GK kullanımı olsa bile kümülatif doz miktarı arttıkça yan etkilerin sıklığı ve ağırlığı artmaktadır. Özellikle osteoporozda bu önem daha fazladır (53,55). Dolayısıyla GK kümülatif doz miktarının hastalar değerlendirilirken dikkate alınması gerekmektedir. Çalışmamızda hastaların kullandığı GK kümülatif doz ortalamasının 10369,38 mg ve medyan değerinin 7500 mg olduğu görülmüştür. GK kullanan dev hücreli arteritli hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, hastalarda düşük doz GK kullanımı olsa bile kümülatif

doz≥9000 mg olduğunda özellikle kardiyovasküler olay, osteoporotik fraktür, katarakt, kilo artışı ve enfeksiyonların anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür (73). Bu çerçevede çalışmamızdaki kullanılan kümülatif doz miktarlarının, GK yan etkilerin ortaya çıkması için yeterli bir miktar olduğu yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda hastalara gelişen GK yan etkileri sorulmuştur. Hastaların %91,5'i en az bir yan etki ile karşılaştığını ifade ederken; en sık yan etkilerin miyopati ve halsizlik (%47), unutkanlık (%39,3), obezite ve kilo alma (%38,5), ödem (%36,8) ve osteoporoz (%26,5) olduğu görülmüştür. Bir çalışmada uzun dönem GK kullanan hastaların %91,8'inde en az bir yan etki geliştiği görülmüştür (74). Bu değer çalışmamızdaki değerle çok yakındır. Dev hücreli arteritli hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %94'ünde en az bir yan etki geliştiği belirtilmiş olup; en sık yan etkiler enfeksiyon (%63), metabolik bozukluk (%63), kilo artışı (%51), kardiyovasküler olay (%51) ve nöropsikyatrik bozukluk (%47) olarak görülmüştür (73). Bu değerler çalışmamızla kıyaslandığında, herhangi bir yan etkiyle karşılaşma sıklığı çalışmamızla çok yakın olmakla birlikte gelişen yan etki çeşidi ve oranları farklılık göstermektedir. Yine başka bir meta-analizde GK kullanan hastaların %74'ünde kilo artışı, %74'ünde uyku bozukluğu, %65'inde cilt değişiklikleri, %65'inde gastrointestinal yan etki, %61'inde kardiyopulmoner yan etki, %57'sinde yüz görünümü değişiklikleri, %57'sinde iştah açılması, %52'sinde kas güçsüzlüğü, %52'sinde hiperglisemi, %48'inde osteoporoz yan etkisi görülmüştür (75). GK kullanan romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmada ise bir yıldan uzun süreli düşük doz GK kullanan hastaların, GK kullanmayan gruba göre fraktür, ciddi enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama veya ülseri ve katarakt yan etkilerinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (76). Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda en az bir yan etki gelişen hasta oranları benzer olmakla birlikte, spesifik yan etki gelişme oranlarının, bahsedilen çalışmalardan daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak Türkiye'de anket yoluyla yapılan başka bir çalışma da hastaların %65,8'inde vücut değişikliği, %48,6'sı psikolojik durum, %40,4'ünde gastrointestinal ve %39'u kas-iskelet sistemine ait yan etkiler geliştiği belirtilmiştir. Verilen bu oranların çalışmamızla benzerlik göstermekte olup yukarıda bahsedilen diğer çalışmalardan daha düşük olduğu görülmektedir. Dolayısıyla aradaki farklılıklar, anketlerin yapıldığı popülasyonlardan kaynaklı olabilir. Bu düşünceyi destekler

şekilde bahsi geçen çalışmalardaki sonuçlar da kendi içerisinde farklılılaşmaktadır. Yine başka bir sebep ise bahsi geçen çalışmalardaki hekim tespiti gibi metod farklılıklarından kaynaklı olabilir.

GK'nın uzun süre olarak kullanımını gerektiren hastalıkların büyük bir kısmında tek bir ilaç yeterli olmayıp, tedavileri birden fazla ilaç rejimini gerektirebilmektedir. Bu durumlara organ transplantasyonu, sistemik lupus eritamatozus, dev hücreli arterit ve romatoid artrit örnektir (77–80). Ayrıca yaşla birlikte diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbid durumlar artmaktadır. Bu hastalıklar da ek ilaç kullanım sayısını ciddi oranda artırmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların kişi başına düşen ilaç sayısı 5,94±2,31'dir ve bu değer, hastaların birden fazla ilaç kullandıklarını net bir şekilde göstermektedir. Hastaların %68,4'ü kalsinörin inhibitörü, %67,5'i anti-hipertansif, %63,2'si mikofenolat mofetil ve %51,3'ü proton pompa inhibitörü ilaç kullanmaktadır. Yine hastalar GK dışı %83,8'i immunsupresif, %78,6 hipertansiyon, %77,8 gastrik ülser veya hemoraji, %71,8 cilt değişikliği, %70,9 hiperglisemi ve hiperlipidemi yan etkisi olan ikinci bir ilaç kullanmaktadır. Hastalarda en çok eşlik eden hastalıklar olarak %44,4'ünde hipertansiyon, %18,8'inde diyabetes mellitus, %16,6'sında osteoporoz hastalığı görülmüştür. Bu veriler değerlendirildiğinde, GK yan etkisini artıran ikinci bir ilacın varlığı ve komorbid durumların sık olması GK yan etkisi geliştiğinde hastaya vereceği hasara dair tabloyu göz önüne sermektedir. Nitekim hastaların %59'unun 1-2 eşlik eden hastalığı, %36,8'inin ise 3-4 eşlik hastalığı bulunmaktadır. Bu bulguların iç içe geçebilen ve birbirlerini pekiştirebilen yapısı, GK'nın yan etki takibinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalara 12 adet yan etkiye dair bilgi sahibi olup olmadıkları soruldu. Ayrıca aynı yan etki hakkında bilgilendirilip bilgilendirilmediğine dair sorular soruldu. GK yan etki bilgileri değerlendirildiğinde, hastaların diğer yan etki farkındalıklarından ayrışacak şekilde en çok kilo artışı – obezite (%76,1) yan etkisi hakkında kısmen ya da yeterince bilgili oldukları görülmüştür. Hastalar sırasıyla immunsupresif (%54,7), hipertansif (%47,9), osteoporoz (%47), kardiyovasküler (%47), hiperglisemi (%45,3) ve adrenal kriz (%41,9) yan etkileri hakkında bilgi sahibi olduklarını ifade ettiler. En az bilgi sahibi olunan yan etkiler ise miyopati (%37,6),

dermatolojik (%32,5), gastrointestinal (%31,6), oftalmolojik (%29,9) ve nöropsikyatrik (%29,1) idi.

Hastaların bilgi seviyelerinin farklılığının yanında, yan etkiler hakkında bilgilendirilmesinde de farklılıklar olduğu görülmüştür. Hastaların her yan etki hakkında aynı oranda bilgilendirilmemesi, bu konuda bir standart eksikliğini göstermektedir. Hastalar bilgi seviyesinde olduğu gibi diğer yan etkilerden ayrışacak şekilde, en fazla kilo artışı – obezite (%65) yan etkisi hakkında kısmen ya da yeterince bilgilendirilmiştir. Hastalar sırasıyla immunsupresif (%50,4), hipertansif (%42,7), osteoporoz (%39,3), adrenal kriz (%37,6), hiperglisemi (%35,9) ve kardiyovasküler (%34,2) yan etkiler hakkında bilgilendirildiğini ifade etmiştir. En az bilgilendirilen yan etkilerin ise miyopati (%32,5), dermatolojik (%30,8), gastrointestinal (%27,4) oftalmolojik (%27,4) ve nöropsikyatrik (%21,4) olduğu görüldü.

Bu bulgular değerlendirildiğinde, kilo artışı – obezite hastaların hem bilgi seviyesi hem de bilgilendirme oranında öne çıkarak diğerlerinden oran olarak ayrışmaktadır. Bu farklılığın hastaların dikkatiyle veya başka bir sebeple ilgili olup olmadığı ayrı bir çalışma konusudur. Sonrasında hastalarca en sık bilinen altı adet yan etkinin diğerlerine göre ciddi morbidite ve mortalite sebebi olması olumlu değerlendirilebilir. Bununla birlikte ortalama iki kişiden birinin bu altı adet yan etki hakkında bilgi sahibi olmaması, olumsuz bir sonuç olarak gözükmektedir. Diğer en az bilinen beş yan etki hakkında bilgi sahibi olan hasta oranı ise yaklaşık üç kişide bir şeklindedir. Böylelikle GK yan etkileri bilgi seviyeleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde, kilo artışı – obezite dışında diğer yan etkilerin farkındalığının yeterli olmadığı söylenebilir.

Hastaların yan etkiler hakkında bilgi sahibi olmaları ve bilgilendirilmeleri sıraları benzerlik göstermektedir. En çok bilinen - bilgilendirilen dört yan etkiyle, en az bilinen - bilgilendirilen yan etkinin sıralaması aynıdır. Ayrı bir çalışma konusu olmakla birlikte yan etki bilgi seviyesi ile bilgilendirilme arasında parelellik olduğu göze çarpmaktadır. Benzer şekilde hastaların bilgilendirilme oranlarının kilo artışı – obezite dışında yetersiz olduğu görülmektedir.

Oral GK'lara bakış açısını araştıran 148 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalara GK yan etkilerini sayması istenmiştir ve en sık sayılan yan etkiler kilo artışı (%78,4), karın şişkinliği (%28,4), hipertansiyon (%20,9) ve gastrik hemoraji (%17,4)

olmuştur (81). Bu rakamlardan kilo artışı yan etkisinin açık bir şekilde diğer yan etkilerden ayrıştığı gözükmektedir. Yine başka bir çalışmada GK kullanan 604 hastaya GK yan etkilerinin önemsenme derecesi sorulduğunda, en önemli yan etkiler kilo artışı, uykusuzluk, aydede yüz, kan basıncı yüksekliği, kas gücü zayıflığı, oftalmolojik yan etkiler, kardiyovasküler yan etkiler, hiperglisemi ve infeksiyonlar olmuştur (2). Bu iki çalışma, kilo artışının hastalarca önemsendiğini veya daha kolay bilindiğini göstermektedir. Çalışmamızda kilo artışı – obezite yan etki bilgisinin diğer yan etkilerden ayrışmasının sebebi, hastaların bu yan etkiye verdiği önemden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızdaki hastalardan 12 yan etkiden hiçbiri hakkında bilgi sahibi olmayan kişi oranı %6,8 iken, tamamı hakkında bilgi sahibi olan hasta oranı %9,4'tür. Hastaların %58,1'i altı ve daha az yan etki hakkında bilgi sahibi iken, yedi ve üzeri yan etki hakkında bilgi sahibi olan oranı %35,1'dir. Hastaların %17,1'i 12 yan etkiden hiçbiri hakkında bilgilendirilmemişken, %8,5'i 12 yan etkinin tamamı hakkında bilgilendirilmiştir. Hastaların %55,6'sı altı ve daha az sayıda yan etki hakkında bilgilendirilmişken, yedi ve üzeri sayıda yan etki hakkında bilgilendirilenlerin oranı %27,3'tür.

2005 yılında steroid kullanımına dair yapılan bir çalışmada (n=118) hiçbir yan etki hakkında bilgi sahibi olmayan hastaların oranı %18,6 iken, bir romatoloji servisinde hastaların GK kullanımına bakış açılarının değerlendirildiği başka bir çalışmada (n=125) ise bu oran %20'dir (64,74). Aynı çalışmada (n=118) hastaların %64,4'ü GK'nın 6'dan daha az sayıda ve %16,9'u 6 ve daha fazla yan etkisini sıralayabilmişlerdir (64). Kortikosteroid kullanan hastaların bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği (n=193) çalışmada ise hastaların ancak %21,8'i 6 ve daha fazla GK'nın yan etkisini sayabilmişlerdir (65). Talas ve Pınarcı'nın yaptıkları çalışmada hastaların %35,6'sı, kortikosteroid kullanan hastaların bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği çalışmada (n=193) %50,3'ü ve Nassar ve arkadaşlarının çalışmasında (n=125) hastaların %64,2'si, yan etki konusunda bilgilendirildiğini ifade etmektedir (64,65,74). Çalışmamız ile bahsi geçen çalışmalar kıyaslandığında yan etki konusunda bilgi ve bilgilendirilme oranının çalışmamızda daha fazla olduğu görülmektedir. Bu farklılık, çalışmaların yapıldığı yıl farkından ve büyük ihtimalle çalışmamızda yan

etkilerin hastalara açık uçlu ya da çoktan seçmeli değil de spesifik olarak doğrudan sorulmuş olmasıyla açıklanabilir.

Hastaların 12 yan etki için bilgi seviyelerine dair verdiği cevaplar toplamının cinsiyete göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı. "Evet, biliyorum" cevabının kadınlar tarafından daha çok verildiği, "Hayır, bilmiyorum" cevabının erkekler tarafından daha çok verildiği görüldü ve yapılan istatistiksel analizlerde bu farklılığın anlamlı olduğu saptandı. "Kısmen biliyorum" cevabında ise cinsiyete yönelik olarak herhangi bir anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlardan kadınların, GK yan etkilerinde erkeklere kıyasla daha fazla bilgi seviyesinde olduklarını söyledikleri sonucu çıkmaktadır.

Her bir GK yan etkisi için cinsiyete göre farkındalığın değişip değişmediği araştırıldı. Hiperglisemi, osteoporoz, kardiyovasküler, kilo artışı ve obezite, nöropsikyatrik, immunsupresif, miyopati, adrenal kriz ve dermatolojik yan etki bilgisinde cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı. Hipertansif, gastrointestinal ve oftalmolojik yan etki farkındalığında kadınların istatistiksel olarak daha bilgili olduğu görüldü. Bu durum, cinsiyete göre erkeklerle kadınlar arasında oluşan yan etki bilgi farklılığının bütün yan etkiler için aynı şekilde geçerli olmayıp kısmî olduğunu göstermektedir.

Hastaların 12 yan etki hakkında bilgilendirilmesine dair sorulan sorulara verdikleri cevaplar toplamının cinsiyete göre değişip değişmediği araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her bir yan etki için yapılan analizlerde de cinsiyete göre anlamlı fark saptanan yan etki görülmedi. Bu sonuçlardan hastaların yan etkiler konusunda bilgilendirilmesinin cinsiyete göre değişmediği sonucu çıkmaktadır. Yan etkiler konusunda bilgilendirilmenin kadınlarla erkekler arasında değişmemesi, olumlu bir gözlem olarak değerlendirilmektedir. Bilgilendirilmede cinsiyet eşitsizliği görülmemektedir.

Hastaların bir yan etkiyle ilişkili durumlarının ilgili yan etki bilgisinde farklılık oluşturup oluşturmadığı araştırıldı. Bu çerçevede, hipertansiyonu olan hastaların mevcut hastalığının, GK'nın hipertansif yan etki bilgisine etkisi araştırıldı ve bilgi düzeyinin istatistiksel olarak farklılaşmadığı görüldü. Yine diyabeti olan hastaların mevcut hastalığının, GK'nın hiperglisemi yan etki bilgisine etkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların GK harici immunsupresif ilaç

kullanmalarının, GK'nın immunsupresif yan etki bilgisine etkisi araştırıldı ve ek immunsupresif ilaç kullanmasının hastaların bilgi düzeylerini etkilemediği görüldü. Böylelikle hipertansiyonu ve diyabeti olan hastaların, GK'nın mevcut hastalıklarını olumsuz yönde etkileyeceğine dair kavrayışlarında eksiklik olduğu ortaya çıkmaktadır. Yine ek immunsupresif ilaç kullanan hastaların, GK kullanmasıyla immumsupresyon durumlarının artacağını kavramasında eksiklik olduğu gözükmektedir. Bu sonuçlardan yan etkilerle ilişkili durumların hastaların yan etki bilgisinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı göze çarpmaktadır. GK yan etki bilgilendirilmesi yapılırken hastaların komorbid hastalıklarına dikkat edilmeli ve ilişkili yan etkilerin hastalarca kavranmasına daha fazla önem verilmelidir. Böylelikle yan etkinin gelişmesinden farklı olarak hastaların, mevcut hastalığının ağırlığının artabileceği veya kontrol dışına çıkabileceği konusundan bilgi sahibi olması sağlanacaktır.

Hastalara GK ilacı başlandıktan sonra GK yan etkilerinden korunmak için aldığı tedbirler ve yan etkilerin taranması hakkında sorular sorulmuştur. Her bir tedbir başlığı için farklı kriterler bulunmaktadır. Sözgelimi karbonhidrat azaltımı konusunda sorulan sorular "Çok azalttım (%50 ve fazlası)" şeklindeyken, anti-rezorptif tedavi için Evet – Hayır şeklindedir. Her bir tedaviyi değerlendirirken bu farklı kriterlerin aynı başlık altında toplanarak değerlendirilmesi faydalı olacağından, "yeterli düzeyde tedbir alan hastalar" ile "hiç tedbir almayan hastalar" şeklinde toplulaştırılarak ikili olarak değerlerin verilmesi tercih edilmiştir.

Yukarıda belirtilen çerçevede hastaların %61,5'i karbonhidrat alımını kısmen ya da çok azalttığını, %38,5'i hiç değişmediğini veya arttığını belirtmiştir. Hastaların %69,3'ü tamamen tuz almayı bıraktığını veya miktarını çok azalttığını, %8,5'i ise tuz alım miktarının değişmediğini ifade etmiştir. Bu değerlerden hastaların diyetteki karbonhidrat ve tuz miktarına dikkat ettiği söylenebilir. Tuz tüketiminde hastaların karbonhidrat tüketimine kıyasla daha duyarlı oldukları görülmektedir.

Hastaların %26,5'sı günlük 30 dakika ve üzeri yürüyüş egzersizi yaparken, %44,4'ü hiç yürüyüş egzersizi yapmamaktadır. Bir hasta dışında tüm hastalar (%99,1) ağırlık kaldırma egzersizi yapmamıştır. Yürüyüş egzersiz konusunda hastaların büyük bir kısmının oldukça yetersiz olduğu, ağırlık kaldırma egzersizinde ise tama yakın eksik olduğu gözükmektedir. Bu durum diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite,

osteoporoz gibi yan etkilerin daha kolay ortaya çıkmasına veya mevcut hastalığın ağırlaşmasına neden olabilir.

Hastaların %29,9'u 800 IU ve üzerinde D vitamini takviyesi alırken, %64,1'i hiç D vitamini takviyesi almadığını ifade etmiştir. Hastaların %7,7'si günlük 1200 mg kalsiyum alımı yaparken, %57,3'ü hiç süt ve süt ürünü tüketmemektedir. Yeterli sürede anti-rezorptif tedavi alan hasta oranı %0,9 iken hastaların %98,3 hiç anti-rezorptif tedavi almamıştır. Hastaların %9,4'i yıllık osteoporoz kontrolüne gidip DEXA çektirirken %80,3'ü hiç DEXA çektirmediğini ifade etmiştir. Bu değerler ve egzersiz konusundaki eksiklikler birlikte değerlendirildiğinde, hastalarda GK'ların kas ve iskelet sistemine ait yan etkilerin daha fazla görülmesi veya geç tanı koyulması sonuçları ortaya çıkabilir.

Hastaların %64,1'i 6 ay ve daha kısa aralıklarla vücut ağırlığı takibini yaparken, %35'i vücut ağırlığı takibi yapmamaktadır. Bu değerlerin, hastaların kilo artışı – obezite yan etkisi hakkındaki bilgi farkındalığı ile yakın oranlarda olduğu gözükmektedir.

Hastaların %17,1'i glokom ve katarkt için yıllık göz muayenesi yaptırırken %78,6'sı hiç göz muayenesi yaptırmamıştır. Diyabetes mellitus taraması veya kontrolü için 6 ay ve daha kısa aralıklarla kontrole giden hasta oranı %16,2 iken, hastaların %76,9'u hiç kontrole gitmemektedir. Kan basıncı takibini 3 ay ve daha kısa aralıklarla yapan hasta oranı %54,7 iken, hastaların %41'i hiç kan basıncı ölçümü yapmamıştır. Bu değerlerden kan basıncı takibinin daha fazla olduğu gözükmektedir. Bu durum, kan basıncı ölçüm cihazlarının daha yaygın ve kolay erişilebilir olmasıyla açıklanabilir.

Bu sonuçlar bütün olarak değerlendirildiğinde, hastalar karbonhidrat alımını azaltma, tuz tüketimini azaltma, vücut ağırlığı takibi ve kan basıncı ölçümü konularında daha duyarlıdır. Yürüyüş egzersizi, D vitamini alımı, yıllık göz muayenesi, diyabet takibinde ciddi eksiklik olduğu görülmektedir. Ağırlık kaldırma egzersizi, kalsiyum alımı, anti-rezorptif tedavi ve DEXA ile osteoporoz tanı ve takibinde neredeyse hastaların tamamında eksik kaldığı belirlenmiştir. Hastaların tedbir ve tedavide en duyarlı olduğu konu başlıklarında bile oranın %70'ten az olması, diğer tedbir ve tedavilerin ya üçte birden az oranda ya da sıfıra yakın eksik olması GK'nın yan etki tarama ve korunmasındaki yetersizliği göstermektedir.

Hastaların takip ve tedavisini etkileyebilecek ilişkili durumlar istatistiksel olarak araştırıldı. Hastaların hiperglisemi yan etki bilgisi, karbonhidrat alım miktarını etkilemezken; hastalarda diyabetes mellitus varlığı, karbonhidrat miktarını daha çok azaltmasına neden olmuştur. Hastaların GK'nın hiperglisemi yan etki bilgisi, diyabetes mellitus taramasına veya kontrolüne gitmesini olumlu yönde etkilemektedir. Hastaların GK'nın hipertansif yan etki bilgisi ve mevcut hipertansiyon hastalığı, tuz alım miktarını etkilememiştir. Hastaların GK'nın hipertansif yan etki bilgisi, kan basıncı kontrol durumlarını farklılaştırmamaktadır. Hastaların GK'nın kilo artışı yan etki bilgisi, vücut ağırlığı takibi yapmasını etkilememektedir. Hastaların osteoporoz yan etki farkındalığı, D vitamini ve kalsiyum alımını etkilememiştir. Hastaların GK'nın osteoporoz yan etki farkındalığı, osteoporoz kontrolü için DEXA çektirmesini olumlu yönde etkilemektedir. Bu sonuçlardan yan etki bilgisinin yan etki takibine katkısının, yan etki türüne göre farklılık arz ettiği söylenebilir. Mevcut hastalık, yan etki, yan etki takibi ve korunması arasında kuvvetli olmayan bir etkileşim gözükmekle birlikte bu konu ayrıca araştırılması gereken bir çalışma konusudur.

Bel çevresi ve VKI'ya göre diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasında hastaların %31,6'sı düşük riskli grupta bulunurken %65'i orta ve yüksek riskli ve %1,7'si çok yüksek riskli grupta bulunmuştur. Bu risk, GK'nın yan etkisi veya diğer faktörlerden kaynaklanmış olmakla birlikte, hastaların yan etki takibinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kuşkusuz ki her çalışma gibi çalışmamızın da sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu sınırlılıkların bir kısmı yukarıda tartışılmıştır. GK'ların çok sayıda yan etkisinden bir kısmı genelleştirilerek hastalara yöneltilmiştir. Sözgelimi GK'ların nöropsikyatrik yan etki farkındalığının öfori, psikoz, depresyon ve insomnia yan etkileri gibi spesifik başlıklar altında ayrıştırılarak araştırılması bu tezin kapsamı dışındadır. Ayrıca, çalışmamız tek merkezli yapıldığı için bölgenin genel özelliklerinden etkilenebilir. Çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyodemografik ve çevresel koşulları, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir. Örneğin, çalışmanın yapıldığı Erzurum'un bulunduğu bölgede kış aylarının ılıman bölgere göre daha uzun sürmesi hastaların yürüyüş egzersiz sürelerini etkileyebilir. Yine yan etki farkındalığı çalışmanın yapıldığı zamana göre değişebilir. Zaman içerisinde bilgiye erişim olanaklarının daha da

gelişmesi gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Çalışmanın verileri değerlendirilirken bu tip sınırlılıkların göz önüne alınmasında fayda vardır.

Kilo artışı – obezite dışında hastaların yan etki bilgi oranlarının ikide bir veya üçte bir seviyelerinde olması, GK yan etkilerine dair farkındalığın arttırılması gerektiğini göstermektedir. Hastaların bu yan etkiler hakkında gerek sözlü gerekse yazılı olarak bilgilendirilmesi için çeşitli stratejiler geliştirilebilir. Örneğin, GK kullanan hastalara takip olduğu polikliniklerde tarama ve tedavi takip kartı oluşturulabilir. Böylelikle farkındalığın yanında yan etkilerin gelişip gelişmediği, tedbirlerin uygulanıp uygulanmadığı kaydedilecektir. Ancak bu stratejiler, kliniklerin imkânları ve prosedürleriyle ilişkilidir. GK yan etki farkındalığı konusunda temel adım, hastalara verilecek bir bilgilendirme metni olabilir. Bu bilgilendirme metninin hastaların kavrayabileceği basit, anlaşılır bir metin olması fayda sağlayacaktır. Bunun için EK-2'de örnek bir metin hazırlanmıştır. Bu metin baz alınarak hastalara yönelik bir broşür haline getirilip kullanılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hastaların GK yan etki farkındalığı, hastaların yan etkilere dair bilgisi ve bilgilendirilmesi ile yan etkilere yönelik tedavi ve takibi üzerinden değerlendirilmiştir. Hastaların GK kullanım süresi ve kümülatif dozları, yan etkilerin çıkması için yeterli bir değerdedir ve hastaların %91,5'i en az bir GK yan etkisiyle karşılaşmıştır. Dört hastanın üçü (%76,1) kilo artışı – obezite hakkında bilgi sahibiyken; yaklaşık her iki hastanın biri sırasıyla immunsupresif (%54,7), hipertansif, osteoporoz, kardiyovasküler, hiperglisemi, adrenal kriz (%41,9) hakkında; yaklaşık üç hastanın biri sırasıyla miyopati (%37,6), dermatolojik, gastrointestinal, oftalmolojik, nöropsikyatrik (%29,1) yan etkileri hakkında bilgi sahibidir. GK yan etkilerinin sık görülmesi, ciddi morbidite ve mortalite sebebi olması göz önüne alındığında bu oranların düşük olduğu söylenebilir. Çalışmada kadınların, erkeklere göre yan etkiler konusunda kısmen daha bilgili olduğu görülmüştür. Bilgilendirilme hususunda, cinsiyet ve yaşa göre farklılık görülmemesi, olumlu bir gözlem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yan etkiler konusunda bilgilendirilmenin farklı oranlarda olması, bu konuda bir standart bilgilendirilmenin gerekliliğine işaret etmektedir.

Hastaların takip ve korunma durumları, yan etki farkındalığının pratikteki karşılığına dair fikir veren bir husustur. Bu çerçevede hastaların tuz tüketimi, vücut ağırlığı takibi, karbonhidrat alımı ve kan basıncı ölçümünde daha dikkatli oldukları görülmektedir. Bununla birlikte D vitamini alımı, yürüyüş egzersizi, yıllık göz muayenesi, diyabet takibinde ciddi eksiklikle birlikte; DEXA ile osteoporoz kontrolü, kalsiyum alımı, anti-rezorptif tedavi ve ağırlık kaldırma egzersizinde takip ve tedavinin neredeyse yok seviyelerinde olması yan etkilere dair tabloyu göz önüne sermektedir.

Hastaların GK yan etkileri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları ve bu bilginin pratik karşılığının öneminin vurgulanmasıyla, GK yan etki farkındalığının ve takibinin arttırılması sağlanmalıdır. Bu amaçla kullanılabilecek örnek bilgi metni EK-2'de verilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçları steroid tedavi protokollerini sıkça kullanan kliniklerle paylaşılmasının ilaçlara dair yan etki farkındalığını artıracağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman JJ. A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: Moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine. Pediatric Critical Care Medicine 2007;8(6):530–9.

2. Costello R, Patel R, Humphreys J, et al. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. BMJ Open 2017;7:e014603.

3. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 2013;72.

4. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

5. Sutton D, Robinson PJA. The adrenal glands. In: Sutton D, editor. Textbook of Radiology and Imaging Edinburgh: Elsevier Science Limited; 2003. p. 825–48.

6. Adam B, Yiğitoğlu MR. Tıbbi Biyokimya. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012.

7. Çolak R. Adrenal Bez Hormonları(Fizyoloji). In: Özata M, editor. Endokrinoloji ve Metabolizma 3rd ed. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2016. p. 297–301.

8. Raff H. Adrenal Steroid Biosynthesis. In: Nieman LK, Martin KA, editors. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Mar 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/adrenal-steroid-biosynthesis

9. Jacobson L. Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical Axis Regulation. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2005;35(271–292).

10. Kayaalp SO, editor. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH. In: 13th ed. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. p. 1119–48.

11. Arlt W, Stewart PM. Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2005;34:293–313.

12. Athimulam S, Grebe S, Bancos I. Steroid profiling in the diagnosis of mild and overt Cushing's syndrome. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2021;35(1):1–15.

13. Timmermans S, Jolien S, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. Frontiers in Immunology 2019;10:1545.

14. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. Physiological Reviews 2016;96:409–47.

15. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, et al. Non-genomic Effects of Glucocorticoids. Trends in Pharmacological Sciences 2020;40(1):38–49.

16. Meijer OC, Pereira AM. Three percent annually on systemic glucocorticoids: facts, worries and perspectives. European Journal of Endocrinology 2019;181:C23–8.

17. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. American Journal of Psychiatry 2012;169:491–7.

18. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clinical Pharmacokinetics 2005;44(1):61–98.

19. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review, A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. Journal of the American Academy of Dermatology 2017;76(1):1–9.

20. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatology International 2018;38:675–82.

21. Laan RFJM, Jansen TLThA, Riel PLCM van. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999;38:6–12.

22. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis. Medical Clinics of North America 2021;105(355–365).

23. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. Kidney International, 1987;31:1213–24.

24. Chami SE, Springer JM. Update on the Treatment of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Medical Clinics of North America 2021;105:311–24.

25. Bays AM, Gardner G. Pharmacologic Therapies for Rheumatologic and Autoimmune Conditions. Medical Clinics of North America 2016;100:719–31.

26. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. The New England Journal of Medicine 2018;378(9):797–808.

27. Miles A. P. Glucocorticoids and Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015;872:315–33.

28. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Medical Clinics of North America 2019;103:527–34.

29. Aditi S, Bagga A. Pulse Steroid Therapy. Indian Journal of Pediatrics 2008;75.

30. Fardet L, Fe`ve B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. Drugs 2014;74:1731–45.

31. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. Respiratory Care 2018;63:6.

32. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, et al., editors. The Prediction and Monitoring of Toxicity Associated with Long-Term Systemic Glucocorticoid Therapy. Current Rheumatology Reports 2015;17:513.

33. Schacke H, Do¨cke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacology and Therapeutics 2002;96:23–43.

34. Black RJ, Hill CL, Lester S, et al. The Association between Systemic Glucocortiocid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2016;11:e0166468.

35. Jeffrey R, C, Westfall AO, Allison J, et al. Population-Based Assessment of Adverse Events Associated With Long-Term Glucocorticoid Use. Arthritis and Rheumatism 2006;55(3):420–6.

36. Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2019;48:717–25.

37. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2020;35(3):1–22.

38. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovaskular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. British Medical Association 2012;345:e4928.

39. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. Journal of the American Academy of Dermatology 2017;76(1):11–6.

40. Sanguin F, Luisetto G, Piccolo M, et al. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in endogenous hypercortisolism. Bone 2009;45(3):145.

41. Black R, Grodzinsky AJ. Dexamethasone: Chondroprotective Corticosteroid or Catabolıc Killer? European Cells and Materials 2019;38:246–63.

42. Özdemir D, Beştepe N. Erkek Osteoporozu. In: Gürsoy G, editor. Kalsiyum Metabolizması ve Hastalıkları Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p. 75–84.

43. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis Associated with Excess Glucocorticoids. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 20053;34:341–56.

44. Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. Medical Clinics of North America 2021;105:1117–34.

45. Kısakol G, Emlek G. Sekonder Osteoporoz: Renal, Hematolojik, Gastrointestinal ve Endokrin Hastalıklara Eşlik Eden ve İlaç Kullanımı Sonrası Gelişen Osteoporoz. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2017;10(2):117–24.

46. Ma J, Shi C, Liu Z, et al. Hydrogen sulfide is a novel regulator implicated in glucocorticoids-inhibited bone formation. Aging 2019;11(18):7537–52.

47. Poetker DM, Reh DD. A Comprehensive Review of the Adverse Effects of Systemic Corticosteroids. Otolaryngologic Clinics of North America 2010;43:6.

48. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The Neuropsychiatric Complications of Glucocorticoid Use: Steroid Psychosis Revisited. Psychosomatics 2012;53:103–15.

49. Winkelman JW. Insomnia Disorder. The New England Journal of Medicine 2015;373(1437–44).

50. El-Darouti MA, Mashaly HM, El-Nabarawy E, et al. Comparative study of the effect of a daily steroid regimen versus a weekly oral pulse steroid regimen on morphological changes, blood sugar, bone mineral density and suprarenal gland activity. Journal of Dermatological Treatment 2012;23:4–10.

51. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2018;47:259–73.

52. Turk R, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids-New Mechanisms for Old Drugs. The New England Journal of Medicine 2005;353:1711–23.

53. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, et al. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. The Journal of Rheumatology 2021;13:177–90.

54. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2012;26:523–37.

55. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. Nature Reviews Endocrinology 2020;16(8):437–47.

56. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. International Journal of Dermatology 2010;49:239–48.

57. Holick MF. Vitamin D Deficiency. The New England Journal of Medicine 2007;357:266–81.

58. Camacho P, Petak SM, Neil B, et al. The Diagnosis and Treatment of Postmenapausal Osteoporosis, AACE/ACE. Endocrine Practice 2016;22(4).

59. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, et al. Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 2002;14(12):3136–42.

60. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. 11th ed. Eskişehir: Nisan Kitabevi; 2019.

61. Darren G, Paul M. IBM SPSS Statistics 25 Step by Step: A Simple Guide and Reference. 15th ed. New York: Routledge; 2019.

62. Tacrolimus (systemic): Drug information. In: UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tacrolimus-systemic-drug-information

63. Özata M. Obezite. In: Özata M, editor. Endokrinoloji ve Metabolizma 3rd ed. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2016. p. 477–97.

64. Talas MS, Pınarcı E. Bir üniversite hastanesinde yatan hastaların steroid kullanımına uyumunun değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2018;37(4):385–93.

65. Özen A. Kortikosteroid kullanan hastaların bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Ankara (Danışman: Prof. Tbp. Kd. Alb. Bayram Koç).

66. Plaisanu C, Iorgoveanu VC, Ionescu R. Evaluation of patients' awareness regarding glucocorticoids side effects and available prevention strategies. Romaian Journal of Rheumatology 2015;24(4).

67. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 2010;69:1015−1021.

68. Çoban Ş, Yıldız S, Bozkaya E, et al. Böbrek Nakli Alıcılarının Morbidite, Hasta ve Greft Sağkalımı Yönünden Değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deneyimi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2017;26(1):41–7.

69. Ay N, Kaya Ş, Çiçek N, et al. Böbrek Transplantasyonu Verilerimiz; Diyarbakır'da Tek Merkez Deneyimi. Dicle Tıp Dergisi 2017;44(2):199–204.

70. Alparslan GB, Kapucu SS. The Changes and Diffuculties Experienced by Patients Using Steroids. Journal of Renal Care 2010;36(2):81–9.

71. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ 2017;357(j1415).

72. Güzel H. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların immünsüpresif ilaç kullanımına uyum ve yaşam kalitesi düzeylerinin belirlenmesi. Sanko Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2017, Gaziantep (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Medet Korkmaz).

73. Castan P, Dumont A, Deshayes S, et al. Impact of Glucocorticoid Cumulative Doses in a Real-Life Cohort of Patients Affected by Giant Cell Arteritis. Journal of Clinical Medicine 2022;11:1034.

74. Nassar K, Janani S, Roux C, et al. Long-term systemic glucocorticoid therapy: Patients' representations, prescribers' perceptions, and treatment adherence. Joint Bone Spine 2014;81:64–8.

75. Cheah JTL, Robson JC, Black RJ, et al. The patient's perspective of the adverse effects of glucocorticoid use: A systematic review of quantitative and qualitative studies. From an OMERACT working group. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2020;50:996–1005.

76. Saag KG, Koehnke R, Caldwell, JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. The American Journal of Medicine 1994;92(2):115–23.

77. Cohen S. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. In: Mikuls TR, O'Dell JR, Seo P, editors. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-adults

78. Wallace DJ. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pisetsky DS, Schur PH, Curtis MR, editors. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Sep 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults

79. Salvarani C, Muratore F. Treatment of giant cell arteritis. In: Trobe J, Warrington KJ, Curtis MR, editors. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: https://www.uptodate.com/ contents/treatment-of-giant-cell-arteritis

80. Chandraker, A, Yeung MY. Kidney transplantation in adults: Overview of care of the adult kidney transplant recipient. In: Brennan DC, Legendre C, Lam AQ, editors. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Aug

10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient

81. Morrison E, Crosbie D, Capell HA. Attitude of rheumatoid arthritis patients to treatment with oral corticosteroids. Rheumatology 2003;42(10):1247–50.

EKLER

EK-1: Anket Formu

UZUN SÜRE GLUKOKORTİKOİD KULLANAN HASTALARDA GLUKOKORTİKOİD YAN ETKİ FARKINDALIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dosya Numarası: Tarih:

SORULAR

BİLGİLENDİRME: Mevcut hastalığınız için kullandığınız kortizon ilacının her ilaç gibi birçok yan etkisi mevcuttur. Ancak kullanılması zorunlu durumlarda veya faydası daha fazla olduğu zaman doktor önerisiyle kullanmak doğru bir yaklaşımdır. Bununla birlikte yan etkilerin hasta tarafından bilinmesi; yan etkilerin takibinde ve bunlara karşı önlem alınması için gereklidir. Aşağıdaki sorular kullandığınız ilaca yönelik çekince oluşturmamalı ve doktor tavsiyesi ile kesilene kadar ilacınızı kullanmaya devam etmelisiniz. Vereceğiniz doğru bilgiler bizim için önem arz etmektedir.

A.ÖYKÜ BÖLÜMÜ: 9 sorudan oluşmaktadır. Sizden edinilen bilgiler hem sizin tedaviniz hem de diğer hastaların tedavisi için yönlendirici olacaktır. Lütfen eksiksiz ve okunaklı yazı ile doldurunuz.

1) **Kortizonu hangi hastalığınız için kullanıyorsunuz?**
_____

2) **Kullandığınız kortizon ilacının ismi nedir?**
_____

3) **Kortizon ilacınızı kaç yıl ve aydır kullanıyorsunuz?**
_____

4) **Sizde kortizon ilacının yan etkisi/etkileri gelişti mi? Alttaki boşluklara yazınız.**
_____
_____
_____
_____

5) **Mevcut hastalıklarınız nelerdir?(Varsa kutucukları işaretleyiniz; yoksa diğer kısmına hastalığınızın ismini yazınız.)**

- ☐ *Kanser(hangi kanser olduğunu yan tarafa yazınız)* _____
- ☐ *KOAH(Kronik Obsrüktif Akciğer Hastalığı)*
- ☐ *Romatoid artrit(eklem romatizması)*
- ☐ *Tirotoksikoz(zehirli guatr,hipertroidi)*
- ☐ *Hipogonadizm(üreme hormonu yetersizliği)*
- ☐ *Hipofizer yetmezlik(hipofiz bezi çalışmaması)*
- ☐ *Diyabetes mellitus(şeker hastalığı)*
- ☐ *Hiperprolaktinemi (süt hormonu fazlalığı)*
- ☐ *Malabsorbsiyon sendromları(barsak emilim bozukluğu; çölyak hastalığı gibi.)*
- ☐ *Sarkoidoz(granülom)*
- ☐ *A vitamini zehirlenmesi*
- ☐ *Yatağa bağımlı olma(günün %50 sinden fazlasını yatakta geçirme)*
- ☐ *Diğer hastalıklar*_____

6) **Başka bir ilaç kullanıyor musunuz?**

- ☐ *Hayır*
- ☐ *Evetse; ilaçlarınızın ismi ve dozu nedir?(Lütfen alttaki kutucuklara yazınız. Örnek: Parol 500mg günde 2 kez*

1-	5-	9-
2-	6	10-
3-	7-	11-
4-	8-	12-

7) **Sigara kullanıyor musunuz?**

- ☐ *Hayır*
- ☐ *Evetse; _____yıldır ve günde_____paket(Örnek;2 yıldır, günde 1 paket)*

8) **Düzenli alkol kullanıyor musunuz?**

- ☐ *Hayır*
- ☐ *Evetse; _____ Haftada _____ bardak içki(haftalık ortalama yazılabilir)*

9) **Hiç kemik kırığınız oldu mu?**

- ☐ Hayır
- ☐ Evet (alttaki boşluğa kırılan kemiğinizin ismini yazınız.)

_____

1

10) Anne ya da babanızın kalça kırığı oldu mu?

- ☐ *Hayır*
- ☐ *Evet*
- ☐ *Bilmiyorum*

B.İLAÇ YAN ETKİSİ BÖLÜMÜ: 16 sorudan oluşmaktadır. Bu bölüm kullandığınız kortizon ilacının olası yan etkileri ile ilgili sorular içermektedir. Bu yan etkiler her hastada gözükmemektedir. Doğru sonuçlar elde edilmesi ve sizin de bilgi sahibi olmanız için lütfen soruları tam okuyunuz ve cevaplayınız.

1. **Kortizon kullanmanız sonucu aşağıdaki yan etkilerden sizde hangi veya hangileri gelişti? Birden fazla işaretleyebilirsiniz.**
   - ☐ Hayır, hiçbir yan etki gelişmedi.
   - ☐ **Evetse aşağıdaki kutucuklardan hangisi gelişmişse işaretleyiniz.**
     - ☐ Hipertansiyon
     - ☐ Şeker hastalığı
     - ☐ Kemik erimesi
     - ☐ Ödem
     - ☐ Şişmanlık
     - ☐ Mide ülseri
     - ☐ Katarakt
     - ☐ Göz tansiyonu
     - ☐ Unutkanlık
     - ☐ Kas ağrıları
     - ☐ Kemik kırığı
     - ☐ İlacı bir anda kesmeniz sonucu ani tansiyon düşüklüğü

2. **Kullandığınız ilacın kan basıncınızı artırabileceğini ya da eğer hipertansiyon hastalığınız varsa olumsuz yönde etkileyebileceğini biliyor musunuz?**

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum/fikrim yok.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

3. **Kullandığınız ilacın kan şekerinizi yükseltebileceğini ya da eğer şeker hastalığınız varsa olumsuz yönde etkileyebileceğini biliyor musunuz?**

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterli bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

4. **Kullandığınız ilacın kemik erimesi yaptığını ya da mevcut kemik hastalığınızı olumsuz yönde etkilediğini; sonuç olarak kemik kırıklarına sebep olabileceğini biliyor musunuz?**

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterli bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

5. **Kullandığınız ilacın vücutta su ve tuz tuttuğunu ya da mevcut kalp yetmezliğinizi olumsuz yönde etkilediğini biliyor musunuz?**

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

6. Kullandığınız ilacın kilo aldırdığını ya da şişmanlığınızı artıcağını biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

7. Kullandığınız ilacın mide ülseri yaptığını ya da mevcut mide ülserinizi şiddetlendirip kanamaya neden olacabileceğini biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

8. Kullandığınız ilacın hafıza problemlerini sebep olabileceği veya mevcut psikyatrik rahatsızlığınızı etkileyeceğini biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

9. Kullandığınız ilacın göz tansiyonu ve kataraktta sebep olduğunu ya da eğer göz rahatsızlığınız varsa şiddetlendirebileceğini biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

10. Kullandığınız ilacın bağışıklığınızı baskıladığını ve enfeksiyonlara yatkın hale geldiğinizi biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

3

11. Kullandığınız ilacın kas gücü zayıflığı ve kas yıkımı yapacağını biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

12. Kullandığınız ilacın doktor tavsiyesi dışında aniden tarafınızca kesildiği zaman hayatınızı tehdit edecek kadar tansiyon düşüldüğü yapabileceği biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

13. Kullandığınız ilacın derinizde incelme yapabildiğini ve yara iyileşmesinizi geciktirdiğini biliyor musunuz?

- ☐ Kısmen biliyorum.
- ☐ Evet, biliyorum.
- ☐ Hayır, bilmiyorum.

Peki bu konuda bilgilendirildiniz mi?

- ☐ Kısmen bilgilendirildim.
- ☐ Evet, yeterince bilgilendirildim.
- ☐ Hayır, bilgilendirilmedim.
- ☐ Hatırlamıyorum.

14. Kullandığınız ilaca başlamadan önce yukarıda sorulardaki hastalıklar açısından doktorunuz araştırma yaptı mı veya size soru soruldu mu?

- ☐ Evetse; hangi hastalıklar araştırıldı/soruldu(alttaki boşluklara yazınız)?

  _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____

- ☐ Hayır, sorulmadı/araştırılmadı.
- ☐ Hatırlamıyorum.

15. Kortizon tedavisine başlamadan önce siz bu yan etkiler hakkında yazılı doküman verildi mi?

- ☐ Evet, verildi.
- ☐ Hayır, verilmedi.
- ☐ Hatırlamıyorum.

16. Kortizon tedavisine başlamadan önce gelişebilecek bu riskleri de kabul ettiğinize dair yazılı onay alındı mı?

- ☐ Evet, onay alındı.
- ☐ Hayır, onay alınmadı.
- ☐ Hatırlamıyorum.

C.TEDBİR VE TEDAVİ BÖLÜMÜ: 15 soru içermektedir. Yukarıda (Bölüm-B'de) sorulan yan etkiler için hangi önlemleri aldığınızı sormaktadır. Vereceğiniz bilgiler aynı hastalığa sahip olan hastalar için fayda sağlayacaktır.

1) Yediğiniz şekerli yiyecekler(karbonhidrat) miktarı nasıl değişti?

- ☐ Çok azalttım(%50 ve fazlası).
- ☐ Kısmen azalttım(%50'den az).
- ☐ Değişmedi.
- ☐ Miktarı arttı.

2) **Yiyeceklerle veya doğrudan aldığım tuz miktarı nasıl değişti ?**
   - ☐ Tamamen tuz almayı bıraktım..
   - ☐ Çok azalttım(%50 ve fazlası).
   - ☐ Kısmen azalttım(%50'den az).
   - ☐ Değişmedi.
   - ☐ Miktarı arttı.

3) **Düzenli egzersiz yaptınız mı?**
   - ☐ Evet, yaptım.
   - ☐ Hayır, yapmadım.

4) **Yürüyüş egzersizi yaptınız mı?(Örnek; haftada 3 gün 75 dakika aralıksız yürüyüş egzersizi yaptım).**
   - ☐ Evet, haftada ……gün……dakika aralıksız yürüyüş egzersizi yaptım.
   - ☐ Hayır, yapmadım.

5) **Ağırlık kaldırma egzersizleri yaptınız mı?**
   - ☐ Evet, haftada ……gün ağırlık kaldırma egzersizi yaptım.
   - ☐ Hayır, yapmadım.

6) **D vitamini takviyesi aldınız mı?(ayda 1 ampul D vitamini)**
   - ☐ Damla şeklinde aldım. Sıklığı …….. İsmi ……
   - ☐ Hap şeklinde aldım. Sıklığı ……..İsmi ……
   - ☐ Ampul şeklinde aldım. Sıklığı ……..……İsmi ……
   - ☐ Hayır, almadım.

7) **Süt ve süt ürünleri tükettiniz mi?(Örnek; hafta 3 gün 1 litre süt.)**
   - ☐ Evet,tükettim Sıklığı ……. miktarı ……
   - ☐ Hayır, tüketmetdim.

8) **Doktora kemik kütlesi ölçümü için başvurdunuz mu? (Örnek; senede 1 kez)**
   - ☐ Evet,başvurdum. Sıklığı……..
   - ☐ Hayır, başvurmadım.

9) **Kemik erimesi(osteoporoz) tedavisi aldınız mı?(A ilacı 2 sene boyunca)**
   - ☐ Evet, aldım. İlacın ismi……...Süresi……
   - ☐ Hayır, almadım.

10) **Belli aralıklarla vücut ağırlığınızı ölçerek takip ettiniz mi?(Örneğin; haftada 1 defa.)**
   - ☐ Evet, ettim.Sıklığı……..
   - ☐ Hayır

11) **Göz tansiyonunuzu ölçtürmek için doktora başvurdunuz mu?(Örnek; yılda 1 defa başvurdum.)**
   - ☐ Evet, başvurdum. Sıklığı……..
   - ☐ Hayır, başvurmadım.

12) **Şeker hastalığı taraması için doktora başvurdunuz mu? (Örnek; her sene başvurdum.)**
   - ☐ Evet, başvurdum. Sıklığı……..
   - ☐ Hayır, başvurmadım.

13) **Tansiyonuzu(kan basıncı) ölçtürdünüz mü?(Örnek; her ay 2 kez ölçtürdüm.)**
   - ☐ Evet, ölçtürdüm. Sıklığı……..
   - ☐ Hayır, ölçtürmedim.

14) **Yılda bir defa kemik kütle ölçümü yaptırdınız mı?**
   - ☐ Evet, yaptırdım.
   - ☐ Hayır, yaptırmadım.

Yaşınız: **Cinsiyetiniz:** **Vücut ağırlığınız:** **Boy uzunluğunuz:**
Bel çevreniz:

Verdiğiniz bilgiler için teşekkür ederiz.

5

EK-2: Glukokortikoid (Kortizol) Kullanımı İçin Hasta Bilgilendirme Örnek Metni

GLUKOKORTİKOİD (KORTİZOL) KULLANIMI İÇİN HASTA BİLGİLENDİRME METNİ

(*ÖRNEKTİR*)

Amaç: Bu metin, hastaların anlayabileceği şekilde kortizol yan etkilerine dair bilgi ve önerileri içermektedir.

Giriş: Kortizol, böbreküstü bezlerinden salgılanan bir hormondur. Kullanacağınız ilaç, bu hormonun ilaç şeklidir. Mevcut hastalığınız dâhil birçok hastalık için kullanılmaktadır.

İlaç Yan Etkisi: Yan etkiler, kullanılan ilacın istenmeyen etkileridir. Her ilacın birçok yan etkisi vardır. Bir ilacın yan etkisinin olması, doktor gözetiminde olduğu müddetçe o ilacın kullanılmasına engel değildir ancak dikkatle takip edilmelidir. Doktorunuz tavsiye ettiği sürece, reçete edilen ilacın kullanılması doğru bir yaklaşımdır. Kullandığınız kortizol ilacının birçok ciddi yan etkileri vardır. Bu etkilerin bir kısmı gelişebilir ya da hiçbiri gelişmeyebilir, ancak tüm yan etkilerin hasta tarafından bilinmesi önemlidir. Böylelikle gelişebilecek yan etkilerin erken fark edilmesiyle birlikte tedbir ve tedaviye imkân vermektedir. Aşağıdaki yan etkileri dikkatlice okuyunuz. Sonrasında verilen önerileri, doktorunuza danışarak ilacı kullandığınız süre boyunca uygulayınız.

<u>Yan Etkiler</u>

Kullandığınız ilaç,

- Diyabetes mellitus (şeker hastalığı) yapabilir veya mevcut diyabet hastalığınızı olumsuz yönde etkileyebilir.
- Kolesterol ve trigliserid düzeylerinizi artırarak dislipidemiye (yüksek kolesterol ve trigliserid) neden olabilir.
- Hipertansiyon hastalığı yapabilir veya kan basıncınızı kontrol dışına çıkarabilir.
- Osteoporoz (kemik erimesi) yapabilir, kemik hastalığınızın kötüleşmesine hatta kemik kırıklarına yol açabilir.
- Kas yıkımı yaparak halsizliğe ve kas gücü zayıflığına neden olabilir.

- Vücutta su ve tuz tutulumu yaparak kalp yetmezliğinizi kontrol dışına çıkarabilir, kalp rahatsızlıklarına ve inmeye sebep olabilir.
- İştahınızı arttırarak aşırı gıda tüketimine yol açıp kilo almanıza sebep olabilir. Baş ve boyun bölgesinde yağlanma gelişebilir.
- Mide ülseri gelişmesine neden olabilir veya mide ülserinizin ilerlemesine sebep olabilir.
- Psikyatrik rahatsızlıklara (unutkanlık, şizofren, depresyon) yol açabilir.
- Glokom (göz tansiyonu) ve katarakta nedeniyle görme problemlerine neden olabilir.
- Bağışıklığınızı baskılayıp ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir.
- Cilt rahatsızlıklarına (akne, deri incelmesi ve cilt enfeksiyonu) yol açabilir.
- Doktor tavsiyesi dışında ilacı aniden kestiğiniz zaman, hayatınızı tehdit edecek kadar tansiyon düşüklüğüne sebep olabilir.

Öneriler

- Sigara kullanımınız, alkol alışkanlığınız, kan sulandırıcı veya ağrı kesici ilaç kullanımınız, mide rahatsızlığınız varsa doktor tavsiyesiyle midenize yönelik ilaç kullanmanız gerekebilir.
- Doktorunuza danışarak, günlük en az 800 IU D vitamini ve 1200mg (4-5 bardak süt eş değeri) kalsiyum tüketiniz. Doktorunuz önerirse, anti-rezorptif tedavi (kemik erimesi tedavisi) yapmanız gerekebilir.
- Doktorunuza danışarak, haftada en az 3 (üç) gün 7.000 – 10.000 adım veya 5 – 8 km veya 45 – 75 dakika hafif tempo yürüyüş egzersizi yapınız. Eğer bir engeliniz yoksa spor eğitmeni gözetiminde ağırlık kaldırma egzersizi yapınız.
- İştahınız artabilir, bu nedenle diyetisyen kontrolünde karbonhidrat ve tuz alımınızı azaltınız.
- Şeker hastalığınız varsa, normal kontrollerinizi aksatmayınız. Şeker hastalığınız yoksa, her altı (6) ayda bir defa şeker hastalığı taraması (açlık kan şekeri ölçümü ve şeker yükleme testi) için doktorunuza başvurunuz.
- Her altı (6) ayda bir defa kolesterol değerlerinizin ölçümü için doktorunuza başvurunuz.
- Her üç (3) ayda bir defa kan basıncınızı (tansiyon) ölçtürünüz.

- Her üç (3) ayda bir defa kilo takibi ve bel çevresi ölçümü yaparak obezite açısından durumunuzu kontrol ediniz.
- Her altı (6) ayda bir defa doktorunuza başvurarak kardiyovasküler risk hesaplamanızı yaptırınız.
- Her yıl göz tansiyonu ve katarakt için göz doktorunuza başvurunuz.
- Her yıl kemik erimesi için doktor kontrolüne giderek yıllık kemik kütle ölçümünüzü yaptırınız.
- Doktorunuzun tavsiyesi dışında ilacınızın dozunda azaltma ya da artırma yapmayınız.
- Göğüs ağrısı geliştiği zaman vakit kaybetmeden acil servise başvurunuz.