

İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksametazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi

The Effect of Intravenous Bolus Administration of High Doses of Medium and Long-Term Dexamethasone and Methylprednisolone to the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis

Doğuş VURALLI, Ayfer ALİKAŞIYOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Uzun etkili ve potent bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etkili ve orta etki gücü olan metilprednizolonun intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal yetmezliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 2 ay ve 18 yaş arası değişen ve son 3 yılda çeşitli sebeplerle on günden daha uzun süre intravenöz deksametazon veya metilprednizolon tedavisi alan ve steroid tedavisinin kesilmesi açısından Çocuk Endokrinoloji bölümüne yönlendirilen 46 olgu (24 kız, 22 erkek) çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, kortikosteroid tedavisi alma süreleri (gün), hidrokortizon eşdeğeri olarak ortalama tedavi dozu ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$), tedavi alırken değerlendirilen bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, düşük doz ACTH testi zirve kortizol yanıtı kaydedildi. Serumda bazal sabah kortizol düzeyi $3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin ($85 \text{ nmol}/\text{L}$) altında olması kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal yetmezlik lehine değerlendirilirken $20 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde olması normal kabul edildi. Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyinin $\geq 18 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($500 \text{ nmol}/\text{L}$) olması normal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşları 7.9 ± 5.8 yıl (aralık 2 ay-18 yıl), ortalama kortikosteroid kullanma süreleri 26.2 ± 11.8 (aralık 12-75) gün, ortalama günlük doz sayısı 2.2 ± 1.2 (aralık 1-4), ortalama hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroid dozları 235.6 ± 114.6 (aralık 86-428) $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gündü}$. Olguların ortalama bazal kortizol düzeyi 9.9 ± 4.0 (aralık 4.2-16.8) $\mu\text{g}/\text{dl}$, ortalama bazal ACTH düzeyi 30.4 ± 18.6 (aralık 8.6-72.5) pg/ml 'di. Olguların hepsinin zirve kortizol yanıtı $\geq 18 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'di.

Sonuç: Bu çalışmada glukokortikoidlerin intravenöz bolus olarak verilmesi hiçbir olguda adrenal supresyona yol açmamıştır. Suprafizyolojik dozlarda ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede deksametazon ve metilprednizolon gibi güçlü glukokortikoidlerin intravenöz yolla verilmesine rağmen olguların hiçbirinde adrenal supresyon gelişmemiş olması adrenal supresyon gelişiminde tedavi süresi ve tedavi dozu kadar ilacın verilmiş şeklinin de önemli olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidlerin intravenöz bolus olarak verilmesi adrenal supresyon açısından daha az riskli olabilir. Bu konu ile ilgili daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Adrenal yetmezlik, Deksametazon, Hipotalamo-hipofizer sistem, Metilprednizolon

ABSTRACT

Objective: Aim of this study was to evaluate whether intravenous bolus administration of dexamethasone, a long-acting and potent glucocorticoid, and methylprednisolone, a moderately acting and moderately potent glucocorticoid, causes adrenal insufficiency.

Material and Methods: Forty-six patients (24 girls, 22 boys) aged 2 months-18 years who were treated with intravenous dexamethasone or methylprednisolone for more than ten days for various reasons and referred to the department of pediatric endocrinology for discontinuation of steroids were included. Chronological age, duration of



VURALLI D : 0000-0002-4011-2299
ALİKAŞIYOĞLU A : 0000-0003-3379-6407

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar No: 2019/26-26.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: VURALLI D: Fikir, tasarım, veri toplanması ve analizi, literatür taraması, yazıyı yazan, ALİKAŞIYOĞLU A: Fikir, tasarım, veri toplanması ve analizi, eleştirel inceleme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Vurallı D, Alikasıfoğlu A. İntravenöz Bolus Olarak Verilen Yüksek Dozda ve Orta-Uzun Süreli Deksametazon ve Metilprednizolon Tedavilerinin Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HHA) Aksa Etkisi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:333-338.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Doğuş VURALLI,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: dvuralli@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 09.11.2019

Kabul tarihi / Accepted : 07.04.2020

Elektronik yayın tarihi : 17.06.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.644700

corticosteroid treatment (in days), mean hydrocortisone equivalent treatment dose (mg/m²/day), basal ACTH and cortisol levels, and peak cortisol response at low dose ACTH stimulation test were recorded. Morning serum basal cortisol levels of less than 3 µg/dl (85 nmol/L) were evaluated in favor of adrenal insufficiency due to corticosteroid use, and above 20 µg/dl was considered normal. Peak cortisol level \geq 18 µg/dl (500 nmol/L) was considered normal in low-dose ACTH stimulation test.

Results: Mean age of the patients was 7.9±5.8 years (range 2 months-18 years), mean duration of corticosteroid use was 26.2±11.8 days (range 12-75) days, mean daily dose number was 2.2±1.2 (range 1-4), mean hydrocortisone equivalent corticosteroid dose was 235.6±114.6 (range 86-428) mg/m²/day. Mean basal cortisol and ACTH levels were 9.9±4.0 (range 4.2-16.8) µg/dl, 30.4±18.6 (range 8.6-72.5) pg/ml, respectively. Peak cortisol response at low dose ACTH stimulation test was \geq 18 µg/dl in all cases.

Conclusion: In this study, intravenous bolus administration of glucocorticoids did not cause adrenal suppression in any case. Despite the intravenous administration of potent glucocorticoids such as dexamethasone and methylprednisolone over a long period of 26 days in suprphysiological doses, adrenal suppression did not develop in any of the cases, indicating that the administration route of the drug is as important as the duration and the dose of treatment. Intravenous bolus administration of glucocorticoids may be less risky for adrenal suppression. Further studies involving more cases are needed.

Key Words: Adrenal insufficiency, Dexamethasone, Hypothalamo-hypophyseal system, Methylprednisolone

GİRİŞ

Kortikosteroidler birçok farklı sistemi ilgilendiren hastalıkta tedavi amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisinin başlıca hedefi inflamatuvar cevabın durdurulmasıdır. Kortikosteroidlerin uzun süreli ve yüksek dozdaki kullanımı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksını negatif geridönüş ile inhibe etmekte ve tedavinin akut olarak kesilmesi adrenal yetmezliğe neden olabilmektedir (1). Oral olarak verilen glukokortikoid dozu fizyolojik idame dozdan (8-10 mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğeri) daha az ise, adrenokortikal supresyon olması beklenmez (2, 3). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda zaman kısıtlaması olmadan herhangi bir sürede sabah alınan 5 mg/gün'den daha düşük dozlarda prednizonun veya eşdeğerlerinin (4 mg/gün metilprednizonun, 0.5 mg/gün deksametazonun, 20 mg/gün hidrokortizonun) veya iki günde bir 10 mg dozundan daha düşük dozlarda alınan prednizon ve eşdeğerlerinin HHA aks supresyonu yapmadığı gösterilmiştir (2, 3). Erişkinlerde herhangi bir dozda 3 haftadan daha kısa süreli oral olarak kortikosteroid kullanımının adrenal supresyona neden olmadığı bildirilmiştir (4). Verilen doz fizyolojik idame dozdan yüksek ve tedavi süresi 3 haftadan fazla ise, HHA aks baskılanabilir. Bu olguların yarısında adrenal yetmezlik gelişmesi beklenmektedir.

Uzun süre glukokortikoid kullanılmasının ardından tedavinin kesilmesini takiben HHA aksının önceki işleyişine dönme süresi değişkendir. Kullanılan glukokortikoid dozu, günün hangi saatinde alındığı, tedavi süresi, ilacı verilmiş şekli gibi birçok faktör ile ilişkilidir (5). Yapılan çalışmalarda bu faktörlerden hiçbirinin kortikosteroid kullanımından sonra adrenal yetmezlik gelişip gelişmeyeceğini doğru olarak öngördüğünü gösterilememiştir (3, 6). Kortikosteroid kullanımı ve adrenal supresyon riski ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkinlerde ve oral yoldan kortikosteroid kullananlarda yapılmıştır. Çocukluk çağında yüksek dozda intravenöz verilen kortikosteroid tedavisinin adrenal yetmezliğe yol açıp açmayacağı ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (7, 8).

Bu çalışmanın amacı uzun etkili ve potent bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etkili ve orta etki gücü olan

metilprednizonun intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal yetmezliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yaşları 2 ay ve 18 yaş arası değişen ve son 3 yılda çeşitli sebeplerle on günden daha uzun süre intravenöz deksametazon veya metilprednizon tedavisi alan ve steroid tedavisinin kesilmesi açısından Çocuk Endokrinoloji bölümüne yönlendirilen 46 olgu (24 kız, 22 erkek) çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, kortikosteroid tedavisi alma süreleri (gün), hidrokortizon eşdeğeri olarak ortalama tedavi dozu (mg/m²/gün), tedavi alırken değerlendirilen bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, düşük doz ACTH testi zirve kortizol yanıtı kaydedildi. Bu çalışmada hidrokortizona kıyasla deksametazonun 40 kat, metilprednizonun 5 kat potent olduğu kabul edildi ve hidrokortizon eşdeğeri dozlar hesaplanırken bu değerler kullanıldı.

Kortikosteroid tedavisine 24-48 saat ara verdikten sonra gece açlığını takiben sabah 08.00'de bazal ACTH ve kortizol düzeyleri için kan örnekleri alındı. Serumda bazal sabah kortizol düzeyi 3 µg/dl'nin (85 nmol/L) altında olması kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal yetmezlik lehine değerlendirilirken 20 µg/dl'nin üzerinde olması normal kabul edildi (9-12). ACTH düzeyi için normal aralık kullanılan kite bağlı olarak 15-65 pg/ml olarak kabul edildi. Bazal kortizol düzeyi 3-20 µg/dl arasında olan olgulara düşük doz ACTH testi yapılması planlandı (13). Tüm olguların bazal kortizol düzeyi bu aralıkta olduğu için tüm olgulara sabah 08.00-12.00 saatleri arasında düşük doz ACTH testi yapıldı. Düşük doz ACTH testi (0.5 µg/m², max 1 µg) literatürde daha önceden tanımlanmış şekilde yapıldı (14). Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyinin \geq 18 µg/dl (500 nmol/L) olması normal olarak değerlendirildi (15).

Kortizol kompetitif radioimmunoassay (Immulate 2000, Siemens, İngiltere) metodu ile ölçüldü. Minimum ölçülebilir kortizol düzeyi 1 µg/dl (28 nmol/L)'di. İntra ve interassay varyasyon katsayıları 3.3 µg/dl kortizol düzeyi için sırasıyla %6.1 ve %8.2 ve 18 µg/dl kortizol düzeyi için sırasıyla %5.3 ve %7.2'di. Plazma ACTH

düzei kemilüminasan immünometrik assay (Immulite 2000, Siemens, İngiltere) yöntemi ile ölçüldü. Minimum ölçülebilir ACTH düzeyi 5 pg/ml'di. İntra ve interassay varyasyon katsayıları %2.1-6.1 ve %1.3-5.3 arasında değişmekteydi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Komite tarafından onaylandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Grup karşılaştırmasında Student t testi uygulandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşları 7.9 ± 5.8 yıl (aralık 2 ay-18 yıl), ortalama kortikosteroid kullanma süreleri 26.2 ± 11.8 (aralık 12-75) gündü. Olguların ortalama günlük doz sayısı 2.2 ± 1.2 (aralık 1-4)'dü. Olguların hepsi suprafizyolojik dozlarda deksametazon veya metilprednizolon kullanmaktaydı. Almakta oldukları ortalama hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroid dozları 235.6 ± 114.6 (aralık 86-428) $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gündü}$. Kortikosteroid tedavisi kullanım endikasyonları 14 olguda üst solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya solunum sıkıntısı, 4 olguda hemofagositik sendrom, 9 olguda akut lösemi, 7 olguda beyin ödemi (intrakranyal kitle veya travmaya sekonder), 3 olguda kemik iliği transplantasyonuna sekonder gelişen graft versus host hastalığı, 6 olguda intrakranyal radyoterapi, 1 olguda transvers myelitti. 1 olguda da karaciğer transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi olarak metilprednizolon verilmiş, başka bir olguda da kanser tedavisi sırasında antiemetik olarak deksametazon tedavisi verilmiş idi. Olguların hiçbirinde cushingoid görünüm yoktu. Olguların ortalama bazal kortizol düzeyi 9.9 ± 4.0 (aralık 4.2-16.8) $\mu\text{g}/\text{dl}$, ortalama bazal ACTH düzeyi 30.4 ± 18.6 (aralık 8.6-72.5) pg/ml ve düşük doz ACTH testinde zirve kortizol yanıtı 28.2 ± 9.6 (aralık 18.4-48.5) $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'di. Olguların hepsinin zirve kortizol yanıtı ≥ 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'di.

Deksametazon ve metilprednizolon alan olguların ortalama yaşları, kortikosteroid kullanım süresi, hidrokortizon eşdeğeri olarak almakta oldukları ortalama kortikosteroid dozu, bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, ve düşük doz ACTH testindeki zirve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo I). Deksametazon almakta olan olguların metilprednizolon alanlara kıyasla günlük doz sayıları daha fazlaydı ($p:0.023$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede oldukça yüksek dozda (ortalama 235.6 ± 114.6 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon eşdeğeri) intravenöz kortikosteroid kullanımının adrenal supresyona yol açmadığı gösterildi. Uzun etkili ve güçlü bir glukokortikoid olan deksametazon ve orta etki süresi ve etki gücü olan metilprednizolonun oral olarak kullanımından farklı olarak intravenöz bolus verilmesi adrenal supresyonun bu olgularda gelişmemiş olmasının nedeni olabilir.

0Kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyona yol açıp açmayacağı preparatın tipine, gün içinde alınma zamanına, dozuna, etki süresine, veriliş şekline, olgunun yaş ve cinsiyete, alitta yatan hastalığına, diğer medikasyonlarla beraber alınıp alınmaması ile ilişkilidir (16). İdame doz yerine tedavi dozunda kortikosteroid kullanımında, tek doz yerine bölünmüş dozlarda kullanımında, sabah dozları yerine gece dozlarında, gün aşırı kullanım yerine günlük kullanımında, kısa etki süreli kortikosteroidler yerine uzun etkili kortikosteroid kullanımında, topikal kullanım yerine sistemik kullanımında, kısa süreli kullanım yerine uzun süreli kullanımında HHA aksını suprese etme riski daha fazladır (17).

Kortikosteroidler tedavi sürelerine göre kısa dönem (<10 gün), orta dönem (10-30 gün) ve uzun dönem (>30 gün) olarak, tedavi dozlarına göre de idame doz (7-10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon), düşük doz (<5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon), orta doz (5-20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon), yüksek doz (>20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon) veya çok yüksek doz (>50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ prednizolon) olarak sınıflandırılırlar (18). Bu çalışmada olguların çoğu yüksek/

Tablo I: Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Tüm olgular (n:46)	Deksametazon (n:26)	Metilprednizolon (n:20)	P
Yaş (yıl)	7.9±5.8	7.1±6.2	8.9±6.1	0.493
Kullanım süresi (gün)	26.2±11.8	24.8±11.2	28.0±12.4	0.167
Ortalama HC eşdeğer dozu ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$)	235.6±114.6	232.2±107.6	240.0±112.8	0.764
Günlük doz sayısı	2.2±1.2	2.6±1.5	1.7±0.6	0.023
Bazal ACTH düzeyi (pg/ml)	30.4±18.6	28.2±16.4	33.3±19.2	0.748
Bazal kortizol düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	9.9±4.0	9.6±3.9	10.2±3.6	0.824
Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	28.2±9.6	27.8±9.2	28.7±10.2	0.868

çok yüksek dozda, orta/uzun dönem kortikosteroid tedavisi kullanılmaktaydı.

Bu çalışmada farklı etki süresi ve etki gücü olan iki farklı kortikosteroid tedavisinin intravenöz bolus olarak verilmesinin adrenal fonksiyon üzerine etkisi değerlendirildi. Kortikosteroidler 50 mg prednizon eşdeğeri olarak kabul edilen standart dozun ACTH baskılanmasına neden olduğu süreye göre kısa etkili (12 saat), orta etkili (12-36 saat) ve uzun etkili (>36 saat) olarak üç gruba ayrılmaktadırlar (19). Dekametazon uzun etkili, metilprednizolon ise orta etkili glukokortikoidlerdir. Bu kortikosteroidlerin etki süresindeki varyasyon hormonların plazma yarılanma ömrü ile doğrudan ilişkili değildir. Sistemik kortikosteroidlerin plazma yarılanma ömrü (90-100 dk) gibi benzer iken, dokuda biyolojik ortalama ömürleri kortizolün 8-12 saat, metilprednizolonun 12-36 saat, deksametazonun 36-54 saattir (17). Farklı kortikosteroidler ve onların farmakolojik preparatları glukokortikoid, mineralokortikoid ve anti-inflamatuvar güç açısından da farklılık göstermektedir (20, 21). Adrenal supresyona neden olma özellikleri glukokortikoid aktiviteleri ile ilişkilidir. Kortizolün glukokortikoid aktivitesi 1 olarak kabul edilir ve kortizol glukokortikoid aktivite için referans olarak kullanılır. Dekametazon ise en güçlü glukokortikoid aktiviteye (kortizolden 40 kat daha fazla) sahiptir ve adrenal supresyona en fazla yol açması beklenen kortikosteroiddir. Metilprednizolon ise orta güçte (kortizolden 5 kat potent) glukokortikoid aktiviteye sahiptir (20, 21). Bu çalışmada benzer tedavi süresi ve tedavi dozunda kullanılan, farklı etki süresi ve etki gücündeki iki farklı kortikosteroidin intravenöz yoldan bolus şeklinde verilmesinin adrenal supresyona yol açmadığı görüldü.

Kortikosteroidinin gün içinde alınma zamanı ve günlük doz sayısı da adrenal yetmezlik gelişimi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda fizyolojik dozda kullanılsa dahi gece alınan kortikosteroid tedavisinin normal diurnal varyasyonu bozabileceği ve stres durumundaki kortizol yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir (2). Benzer şekilde günde tek doz yerine çoklu doz kullanımı da adrenal yetmezlik riskini artırmaktadır. Bu çalışmada deksametazon kullanan olgularda metilprednizolon kullanan olgulara kıyasla günlük doz sayısı fazla iken doz sayısı ile adrenal supresyon arasında ilişki gösterilemedi. Olgular günde 1-4 arasında değişen sayıda dozda kortikosteroid kullanılmaktaydı ve olguların hiçbirinde adrenal yetmezlik saptanmadı.

Olgulara adrenal supresyon gelişip gelişmeyeceğini etkileyen bir diğer faktörde kortikosteroid tedavisinin verilmiş şeklidir. Kortikosteroidler topikal, intraartiküler, nazal, inhalasyon, oral, intramüsküler ve intravenöz yoldan verilebilir. Oral kortikosteroid kullanımının inhalasyon, topikal, ve nazal kortikosteroid kullanımına göre daha yüksek düzeyde sistemik kortikosteroid düzeylerine ve dolayısıyla daha yüksek oranda adrenal yetmezliğe neden olduğu gösterilmiştir (32). İntravenöz olarak kortikosteroidler uzun süreli yavaş infüzyon veya hızlı bolus şeklinde verilebilir. Bu çalışmada potent glukokortikoidler olan deksametazon veya metilprednizolonun yüksek dozlarda uzun

süre kullanımına rağmen hiçbir olguda adrenal supresyonun olmaması tedavinin verilmiş şekli (intravenöz bolus) ile açıklanabilir.

Oral ve intravenöz yolla (bolus veya infüzyon) uygulanan ilaçların farmakokinetik özellikleri açısından bazı farklılıklar vardır. İntravenöz bolus uygulanan ilaçlarda, uygulanan tüm doz doğrudan kan dolaşımına girer ve dolaşım sistemi yoluyla vücuttaki tüm dokulara dağılır. İlacın farklı dokulardaki düzeyi veya vücutta ilacın dağılım süreci; dokuya kan akışına, ilacın moleküler ağırlığına, lipofilikliğine, plazma proteinine bağlanmasına ve belirli dokulara bağlanma afinitesine bağlı olarak değişmektedir (22). İlaç metabolizmasını takiben ilaçlar vücuttan böbrek ve/veya karaciğer yoluyla atılır. İlaç intravenöz bolus olarak uygulandığında plazma düzeyi-zaman eğrisinde başlangıçta maksimum düzeyde iken zamanla plazma düzeyi azalmaktadır. Çoğu ilaç farklı doku gruplarına dağılım gösterdiği için intravenöz bolus enjeksiyonunu takiben plazma düzeyi-zaman eğrisinde doğrusal olmayan bir düşüş görülmektedir (23). İntravenöz yavaş infüzyonla sabit bir hızda verilen ilaçlar ise plazma ilaç düzeyinin daha hassas ve doğru kontrolüne imkan vermektedir (24). Sabit intravenöz infüzyon ile verilen bir ilaç için plazma düzeyi-zaman eğrisinde, sıfır zamanında, vücutta hiçbir ilaç yok iken, bundan sonra ilaç düzeyi sabit duruma gelene kadar kademeli olarak artar (25). İlaç sabit duruma (veya plato) ulaştığında, vücudu terk eden ilacın oranı vücutta giren ilacın oranına eşittir. İntravenöz uygulama işleminin aksine, bir ilaç vücutta oral, intramüsküler, subkütan veya transdermal uygulama gibi ekstravasküler yolla verildiğinde, ilacı emilme bölgesinden sistemik vasküler sisteme aktaran bir emilim fazı vardır. Oral yoldan alınan ilaçlarda gastrointestinal emilim süreci esas olarak gastrointestinal sistem fizyolojisine ve anatomisine, ilacın fizikokimyasal faktörlerine ve dozaj-form ile ilişkili faktörlere bağlıdır. Oral yolla uygulanan bir ilacın plazma düzeyi-zaman eğrisi üç faza ayrılabilir (26). Birinci faz intravenöz yolla uygulanan ilaçlarda olmayan emilim fazıdır ve bu fazda ilaç emilim oranı ilaç eliminasyon hızından fazladır. İkinci faz zirve ilaç plazma düzeyi fazı olarak adlandırılır ve bu fazda ilaç emilim oranı ilaç eliminasyon hızına eşittir. Son faz ise eliminasyon fazıdır ve ilaç eliminasyon hızı ilaç emilim oranından yüksektir. Sonuç olarak ilacın verilmiş yolu ilacın plazma düzeyi-zaman eğrisini değiştirmektedir ve intravenöz bolus olarak verilen ilaçların plazma düzeyleri hızlı azalmaktadır. Çalışmamızda intravenöz bolus olarak verilen kortikosteroidlerin adrenal supresyon yapmaması bu farmakokinetik özelliğe bağlı olabilir.

Kortikosteroid kullanımı ve adrenal supresyon riski ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkinlerde ve kortikosteroidlerin oral yoldan alımı sonrası yapılmıştır. Çocukluk çağında intravenöz yoldan verilen kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyona neden olup olmadığını inceleyen çalışma sayısı çok azdır (7, 8, 27). Bu çalışmaların çoğu spesifik hastalıklarda kullanılan intravenöz kortikosteroid tedavisinin adrenal supresyon riskinin de dahil olduğu yan etkilerini değerlendirme şeklindedir. Yenidoğan ve

süt çocukluğu döneminde bronkopulmoner displazili prematür olgularda intravenöz deksametazon kullanımının adrenal supresyona yol açmadan respiratuar mekanikleri iyileştirdiği ve ekstübasyon başarı oranını artırdığı ve bu olgularda güvenli şekilde kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (7, 8). Bu çalışmalarda kullanılan deksametazon dozu yüksek iken (0.1-0.5 mg/kg/gün deksametazon, 120-300 mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğeri), tedavi süresinin daha kısa (7-14 gün) olduğu göze çarpmaktadır. İntravenöz deksametazon kullanımına benzer şekilde intravenöz prednizolon/metilprednizolon kullanımının da kalıcı adrenal supresyona yol açmadığını gösteren çalışmalara literatürde rastlanılmaktadır. Örneğin multiple skleroz olgularında kısa dönem yüksek doz intravenöz prednizolon kullanımı sonrası, bu olguların büyük bir çoğunluğunda bazal ve uyarılmış ACTH ve kortizol düzeyinin tedavi kesimi sonrası 120. saatte tedavi öncesi değerlere döndüğünü gösteren çalışmalar vardır (27). İntravenöz yoldan deksametazon veya prednizolon/metilprednizolon verilen olguları değerlendiren bu çalışmalarda intravenöz kortikosteroid tedavisinin uzun süreli kullanılmadığı ve olgu sayılarının az olduğu görülmektedir. Uzun süreli kortikosteroid tedaviye ihtiyaç duyulan hastalarda önce kortikosteroidler intravenöz yolla verilse de bir süre sonra oral tedaviye geçildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki olguların hepsi yataklı servislerde izlenen ve kortikosteroid tedavilerine intravenöz yoldan devam edilmiş hastalardı.

Çeşitli nörolojik ve nöroşirürjik endikasyonlarla yüksek dozda deksametazon alan olguları değerlendiren bir farmakokinetik çalışmada deksametazonun intravenöz verilmesinden 8-12 saat sonra olgularda adrenal supresyonun gelişmediği gösterilmiştir (28). Yazarlar bu durumun deksametazonun kısa plazma ömrüne bağlı olabileceğini önermiştir. Çalışmamızda olduğu gibi intravenöz bolus ile verilen olgularda kortikosteroidlerin plazma yarılanma ömrü kısa olduğu (90-100 dk) için bu olgularda adrenal supresyonun ya hiç olmaması ya da daha az olması beklenebilir.

Glukokortikoid tedavisini, aynı dozda ve aynı sürede kullanan olgular arasında farklı yan etkiler ortaya çıkabilir ve adrenal supresyon gelişen hastaların yüzdesinde farklılıklar görülebilir. Bu durum kısmen uygulama formu kısmen de ilacın kinetiğine, taşıyıcı proteinlerin plazmaki düzeyine ve klerensteki farklılıklara bağlı olabilir (29). Yapılan bir çalışmada olguların bir kısmında adrenal yetmezlik gelişip bir kısmında gelişmemesinin yaş, cinsiyet, doz ve tedavi süresinden bağımsız olarak kortikosteroid metabolizmasında farklılıklara bağlı olabileceği gösterilmiştir (30). Sonuç olarak ekzojen kortikosteroidlerin kullanımından sonra HHA aksının baskılanmasına duyarlılıkta bireysel değişkenlik olduğu için, hangi hastaların bu durumdan etkileneceğini doz ve tedavi süresi göz önünde bulundurulduğunda bile güvenle tahmin etmek mümkün değildir (31,32). Ayrıca adrenal yetmezliğin semptomları da spesifik olmadığı için adrenal yetmezlik tanısının mutlaka laboratuvar olarak da gösterilmesi

gerekmektedir (11). Bu nedenle uzun süreli kortikosteroid kullanan ve adrenal supresyon riski olan tüm olgularda tedaviyi kesmeden önce HHA aksı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda suprafizyolojik dozlarda ortalama 26 gün gibi uzun bir sürede deksametazon ve metilprednizolon gibi güçlü glukokortikoidlerin intravenöz yolla verilmesine rağmen olguların hiçbirinde adrenal supresyon gelişmemiş olması adrenal supresyon gelişiminde tedavi süresi ve tedavi dozu kadar ilacın verilmiş şeklinin de önemli olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidlerin intravenöz bolus yolu ile verilmesi adrenal supresyon açısından daha az riskli olabilir. Bu konu ile ilgili daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
2. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:367-83.
3. LaRochelle GE, Jr., LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993;95:258-64.
4. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
5. Kountz DS, Clark CL. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. *Am Fam Physician* 1997;55:521-5.
6. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
7. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev* 2003;74:37-45.
8. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Walker CR, Fisher JT. Dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia: improved respiratory mechanics without adrenal suppression. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:162-9.
9. Deutschbein T, Unger N, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. *Horm Metab Res* 2009;41:834-9.
10. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med* 2005;63:435-43.
11. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-6.
12. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-31.
13. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:401-9.
14. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res* 2003;60:191-7.

15. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1301-5.
16. Laxer RM. Pharmacology and drug therapy. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of pediatric rheumatology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier 2005;76-141.
17. Alves C, Robazzi TC, Mendonca M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:192-202.
18. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:133-41.
19. Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:S163-77.
20. Schimmer BP, Funder JW. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed: McGraw-Hill Education, 2011.
21. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
22. Ahmed TA. Pharmacokinetics of Drugs Following IV Bolus, IV Infusion, and Oral Administration. In: Ahmed TA (ed). *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications: IntechOpen*; 2015.
23. Sani SN, Siwale RC. Multicompartment Models: Intravenous Bolus Administration. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
24. Barbour AM, Fossler MJ. Infusions Are the Optimal Dosing Method in Intravenous ADME Studies Rather Than Bolus Dosing. *J Clin Pharmacol* 2018;58:25-8.
25. Zheng H. Intravenous Infusion. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
26. Duan JZ. Pharmacokinetics of Oral Absorption. In: Shargel L, Yu ABC (eds). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
27. Wenning GK, Wietholter H, Schnauder G, Muller PH, Kanduth S, Renn W. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from suppression by short-term, high-dose intravenous prednisolone therapy in patients with MS. *Acta Neurol Scand* 1994;89:270-3.
28. Brophy T, Chalk JB, Ridgeway K, Tyrer JH, Eadie MJ. Cortisol production during high dose dexamethasone therapy in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1081-6.
29. Faical S, Uehara MH. Systemic effects and withdrawal syndrome in chronic users of corticosteroids. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44:69-74.
30. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:407-12.
31. Da Silva AN, Schiff D. Adrenal insufficiency secondary to glucocorticoid withdrawal in patients with brain tumor. *Surg Neurol* 2007;67:508-10.
32. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL. Do we still have glucocorticoid-induced adrenal insufficiency? *Presse Med* 2007;36:1065-71.