

Glukokortikoid Kullanan Hastanın Yönetimi

The Management of the Patient Using Glucocorticoid

Öz

Günümüzde glukokortikoidler çok sayıda otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Adrenal yetmezlik tedavisinde tedavi dozu fizyolojik olmakla birlikte bazı romatolojik, oftalmolojik, hematolojik, pulmoner ve gastrointestinal sistem hastalıklarında suprafizyolojik dozlarda kullanılmaktadır. Yararlı etkilerinin yanı sıra oral veya parenteral uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı başta osteoporoz ve kırıklar, adrenal baskılanma, kan şekeri regülasyonunun bozulması, kilo alımı, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, psikiyatrik bozukluklar, gastrointestinal sistem şikayetleri olmak üzere pek çok yan etki yapabilir. Yan etkiler arasında hiperglisemi, hiperlipidemi, peptik ülser ve psikolojik değişiklikler daha çok doz bağımlı iken, osteoporoz, cushingoid görünüm, kan basıncı yüksekliği, fırsatçı enfeksiyonlar daha çok kullanım süresi ile ilişkilidir. Bu yan etkilerin çoğu hastaların dikkatli ve yakın izlemi, altta yatan hastalığı kontrol edecek en düşük dozun kullanılması gibi koruyucu önlemlerin alınması ile azaltılabilir.

Abstract

Glucocorticoids are used as replacement therapy in adrenal insufficiency (at physiologic doses) as well as in supraphysiologic doses for the management of various dermatologic, ophthalmologic, rheumatologic, pulmonary, hematologic and gastrointestinal disorders. Despite their beneficial effects, long-term systemic oral or parenteral use of these agents is associated with well-known adverse events including: osteoporosis and fractures, adrenal suppression, hyperglycemia and diabetes, cardiovascular disease and dyslipidemia, psychiatric disturbances and gastrointestinal events. The risk of hyperglycemia, dyslipidemia, peptic ulcer and psychiatric disturbances is usually dose-dependent. Osteoporosis, cushingoid appearance, hypertension, immunosuppression with increased risk of infection is related cumulative duration of use. Many of these side effects can be minimized through careful patient monitoring and implementation of preventive measures, including the use of lower effective dose required for management of underlying conditions.

Giriş

Uzun süreli glukokortikoid tedavisi başlanması planlanan hastalarda iyi bir öykü ve fizik muayene ile glukokortikoid tedavinin kötüleştirilebileceği risk faktörlerinin araştırılması

Sefika Yasemin AKDENİZ¹

Hamide PİŞKİNPASA¹

Ayşe ESEN¹

Pınar KARAKAYA¹

Sema Çiftçi DOĞANŞEN¹

Yıldız OKUTURLAR²

Meral MERT¹

¹Endokrinoloji ve Metabolizma

Hastalıkları Kliniği, Bakırköy

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Bakırköy

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Endokrinoloji ve Metabolizma

Hastalıkları Kliniği, Bakırköy

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi / Bakırköy-İstanbul

Tel/phone: +90 532 291 54 13

E-mail:meralmert@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Glukokortikoid, osteoporoz, cushing hastalığı, adrenal yetmezlik

Keywords:

Glucocorticoid, osteoporosis, cushing's disease, adrenal insufficiency

Geliş Tarihi - Received

07/12/2017

Kabul Tarihi - Accepted

05/01/2018

rılması gereklidir. Diyabet, dislipidemi, obezite, osteoporoz, affektif bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık riski açısından kapsamlı bir değerlendirme önerilir. Hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, kan basıncı değerlendirilmeli, tedavi öncesi tam kan sayımı, kemik mineral yoğunluğu (KMY), kan şekeri ve lipid parametreleri kontrol edilmelidir. Hasta kırık riski açısından değerlendirilerek KMY ölçümü yaptırılmalıdır. Ciddi enfeksiyonların da glukokortikoid kontrendikasyonu oluşturduğu hatırlanmalı, risk grubundaki hastalar başta tüberküloz ve hepatit enfeksiyonları olmak üzere bu açıdan da taranmalıdır (tablo1) (1).

Glukokortikoidlerin yan etkileri bu ilaçları yüksek dozda veya uzun süre alanlarda daha sıktır. Kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan glukokortikoidlerden prednizon ve metil prednizolon belirgin mineralokortikoid, androjenik veya östrojenik aktivite taşımazlar. Bu nedenle de major yan etkileri hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı baskılanması ve iyatrojenik Cushing sendromu oluşturmaz. Glukokortikoid yan etkileri genellikle günlük doz ve toplam kullanım süresi ile ilişkilidir (2). Retrospektif çalışmalarda uzun süreli glukokortikoid kullanımının düşük dozlarda bile, ciddi yan etki için belirgin bir prediktör olduğu, riskin doz ve süre ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir (3-4).

Glukokortikoidler başlangıçta osteoklastik aktiviteyi arttırırlar, osteoblastik aktiviteyi ise suprese ederek kemik formasyonunu azaltırlar. Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednizon ve eşdeğeri ilaç kullanan hastalarda, yıllık boy takibi, frajilite fraktürleri açısından sorgulama önerilir. Hastalarda sistemik glukokortikoid kullanımı dışındaki ek risk faktörleri sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir. 40 yaş ve üzeri, üç aydan uzun süre herhangi bir dozda glukokortikoid tedavisi alması beklenen hastalarda KMY ölçümü önerilir. 40 yaş altındaki hastalarda bir aydan uzun süre, yüksek doz (prednizon ≥ 20 mg gün veya eşdeğeri) alacak olan veya tedavinin uzun sürmesi beklenen hastalarda KMY ölçülmesi önerilir. Tedavi başlangıcında ve tedavinin ilk yılı bitiminde KMY ölçümü yapılmalıdır. Kırık riski düşük olan ve tedavinin birinci yılında KMY stabil seyreden hastalarda, takip eden ölçümler 2-3 yılda bir yapılabilir. Kemik yoğunluğunda ilk bir yıllık tedavi sonrası azalma saptanmışsa, kırık riski değerlendirmesi ve KMY ölçümleri yıllık olarak yapılmalıdır. 65 yaş üzeri hastalarda vertebra grafileri kırık değerlendirmesinde kullanılabilir. Vertebral fraktürü olan hastalar yüksek kırık riskli olarak değerlendirilmelidir (5,6). Kırık riski değerlendirmesinde FRAX risk değerlendirmesi kullanılır. FRAX

Tablo 1. Uzun süreli Glukokortikoid kullanan hastanın değerlendirmesi ve yönetimi

Başlangıç Değerlendirme	FİZİK MUAYENE	TETKİKLER
	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut ağırlığı • Boy ölçümü • Vücut kitle indeksi • Kan basıncı ölçümü 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemogram • Glukoz (HA1bC, 2-saat OGTT) • Lipid düzeyi ölçümü (LDL-K, HDL-K, Trigliserid) • KMY Ölçümü
Tedavi Sürecinde Değerlendirme:	<p>KEMİK SAĞLIĞI (Yetişkin Hastalar):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yıllık boy ölçümü, kırık öyküsü sorgulama • Tedavinin 1. yılında KMY ölçümü <ul style="list-style-type: none"> → Eğer stabilse: 2-3 yıl sonra tekrar değerlendir → Eğer azalmışsa: Yıllık takibe devam • ≥ 65 yaş bireylerde vertebral fraktür değerlendir(Lateral vertebra grafileri) • Kırık riski için FRAX değerlendirmesini kullan • Kırık riski artmış veya KMY azalmışsa endokrinoloji ve/veya romatoloji takibi <hr/> <p>HİPERLİPİDEMİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK (Yetişkin hasta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tedavinin 1. ayında ve sonraki her 6-12 ayda lipid profilini değerlendir • 10 yıllık kardiyovasküler riski değerlendir.(FraminghamRiskScore) <hr/> <p>HİPERGLİSEMİ/DİYABET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasik diyabet semptomlarını sorgula: poliüri, polidipsi, kilo kaybı • Glukoz parametrelerini takip et: <ul style="list-style-type: none"> → Tedavi başladıktan sonraki 48 sat içinde glukoz kontrolü → Tedavinin ilk yılında 3-6 arayla, sonrasında yıllık glukoz takibi <hr/> <p>GÖZ DEĞERLENDİRMESİ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yıllık göz doktoru kontrolü <ul style="list-style-type: none"> → Katarakt semptomu varsa daha erken ve sıkı takip • Aşağıdaki ek bulgular varsa daha erken göz hastalıkları değerlendirmesi ve göz basıncı ölçümü <ul style="list-style-type: none"> → Kendisinde veya aile üyelerinde glokom tanısı → Diyabet → Romatolojik hastalıklar (özellikle romatoid artrit) → Yüksek derece miyop 	

Tablo 2. Akut Hastalık Durumunda ve Cerrahi Öncesi Öneriler

Medikal ve Cerrahi Tablo		Klinik Tablo	Steroid Doz Önerisi
Hafif	Cerrahi:	• İnguinal herni onarımı	Hidrokortizon 25 mg/gün veya eşdeğeri preoperatif verilir
	Hafif Hastalık Tablosu:	• Hafif Ateşli Hastalık • Hafif-orta şiddette kusma • Gastroenterit	Hidrokortizon 25 mg/gün veya eşdeğeri verilir
Orta	Cerrahi:	• Açık kolesistektomi • Segmental kolon rezeksiyonu • Total eklem protezi • Abdominal histerektomi	Hidrokortizon 50-75 mg/gün veya eşdeğeri preoperatif başlanır ve işlem sonrası 1-2 gün devam edilir
	Orta Hastalık Tablosu:	• Orta şiddette ateşli hastalık • Ciddi gastroenterit	Hidrokortizon 50-75 mg/gün veya eşdeğeri hastalık süresince devam edilir
Ciddi	Cerrahi:	• Pankreaduonektomi • Özofagogastrektomi • Karaciğer rezeksiyonu • Kardiyopulmoner bypass	Hidrokortizon 100-150 mg/gün veya eşdeğeri preoperatif başlanır ve işlem sonrası 2-3 gün devam edilir
	Ciddi Hastalık Tablosu:	• Pankreatit	Hidrokortizon 100-150 mg/gün veya eşdeğeri hastalık süresince devam edilir
Kritik Hastalıklar			Hidrokortizon 50-100 mg/gün veya eşdeğeri IV her 6-8 saat arayla verilir Klinik iyileşmeye göre tedricen doz azaltılır

kullanıldığında, prednisolone ≥ 7.5 mg/gün veya eşdeğeri alan hastalarda, tahmini risk glukokortikoid maruziyeti gözönüne alınarak düzeltilmelidir. Tahmini risk artışı, major osteoporotik fraktür için yüzde 15 ve kalça kırığı için yüzde 20 olmalıdır (7). Tüm hastalarda 25 hidroksi vitamin D düzeyleri bakılarak, 30 ng/dl altı olan hastalarda uygun dozda replasman başlanması önerilir. 3 aydan uzun sürmesi beklenen herhangi bir dozda glukokortikoid kullanması planlanan tüm hastalar, 1000 ila 1200 mg/gün kalsiyum ve 600 ila 800 IU/gün vitamin D almalıdır (8). Alkol, kafein kullanımı azaltılmalı ve sigara kullanımı bırakılmalıdır. Hastalar egzersize teşvik edilmelidir. Kırık riski yüksek ve kemik yoğunluğunda ciddi azalma saptanan olgular endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmelidir.

Gözden kaçırılmaması gereken diğer bir kemik komplikasyonu osteonekrozdur. Erken tanı ve uygun müdahale osteonekrozun ilerlemesini ve eklem replasman ihtiyacını önemli ölçüde azaltabileceğinden dolayı, uzun süreli veya yüksek dozlarda glukokortikoid kullanan hastalar vizitlerde eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı açısından her vizitte değerlendirilmelidir. Semptom ve bulgusu olan hastalar MR ile değerlendirilebilir.

Suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid alan hastalarda adrenal yetmezlik riski her zaman akılda tutulmalıdır. 2 haftadan uzun süre steroid alan veya son 6 ayda totali 3 haftayı aşan multiple steroid kullanımı olan hastalarda, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kilo kaybı, miyalji, hipoglisemi gibi klinik semptomlar geliştiğinde adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Hipofiz adrenal aksın değerlendirilmesi için test yapılmadan önce glukokortikoid tedavinin fizyolojik dozlara

indirilmiş olması gereklidir. Önerilen başlangıç tarama testi sabah 08:00 kortizol düzeyidir (9). Test öncesi akşam ve test sabahı glukokortikoid dozu alınmamalıdır. Sabah kortizol düzeyinin $3 \mu\text{g/dl}$ 'nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür ancak tek başına tanı koydurucu değildir (10,11). Adrenal yetmezlik düşünülüyorsa bazal kortizol düzeyi $10-18 \mu\text{g/dl}$ saptanmadıkça glukokortikoid doz azaltılması yapılmamalıdır. Bazal kortizol $<18 \mu\text{g/dl}$ saptanan ve adrenal yetmezlik semptomları olan hastalarda düşük doz ACTH stimülasyon testi yapılması önerilir (12,13). Sentetik ACTH (1,24) (cosyntropin) $1 \mu\text{g}$ şeklinde IV veya IM olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Zirve kortizol düzeyi $18 \mu\text{g/dl}$ üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır (14). Glukokortikoid tedavisi almakta olan hastanın herhangi bir endikasyonla operasyonu gerektiğinde veya araya giren hastalık tablosu durumunda adrenal yetmezlik gelişebileceği için ek glukokortikoid doz artışına ihtiyacı olmaktadır. Hastanın klinik durumuna göre gerekli olan ek glukokortikoid doz ihtiyacı tablo 2'de verilmiştir (1).

Glukokortikoidler periferik insülin direnci ve hiperinsülinemi yaparak, hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentez artışına yol açabilirler. Bununla beraber ACTH salınımındaki glukokortikoid ilişkili azalma da lipid değişikliklerine yol açabilir. Glukokortikoid kullanan hastalarda lipid profilinin tedavi başlangıcında, tedavinin birinci ayında ve daha sonra 6-12 aylık aralar ile takip edilmesi önerilmektedir (15).

Glukokortikoid kullanımı, cushing hastalığındaki gibi, kortizol yüksekliğinin neden olduğu kardiovasküler risk ar-

tışı ve akselere ateroskleroz ile ilişkilidir. Glukokortikoid alan hastalarda ciddi kardiovasküler olay, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği riskinde artış bildirilmiştir ve risk doz bağımlıdır ayrıca atriyal fibrilasyon ve diğer kardiyak aritmilerin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (16).

Glukokortikoidler doz bağımlı olarak daha önceden diyabeti olmayan hastalarda açlık kan şekerlerinde hafif düzeyde, tokluk kan şekerlerinde ise daha belirgin artış yapabilmektedir. Tedavi başlangıcında açlık ve tokluk glukoz seviyesi normal olan hastalarda yeni diyabet gelişimi nadirdir (17). Diyabeti veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar glukortikoid alırken daha yüksek kan şekeri ile seyrederler. Diyabetik hastalarda glisemik kontrol güçleşir. Tanı konulmamış prediyabetik veya diyabetik olan hastalar nadiren diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma ile başvurabilir (18,19). Glukokortikoid ilişkili diyabet seyri glukortikoid dozu ile ilişkilidir, doz azaltıldığında kan şekeri regülasyonu kolaylaşır. Glukokortikoid tedavi kesildiğinde genellikle geriye döner. Bununla beraber bazı hastalarda kalıcı diyabet gelişebilir (17). Tedavi başlangıcında tüm hastalar diyabet semptomları açısından bilgilendirilmeli ve her vizitte sorgulanmalıdır. Diyabet değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu, 2. saat tokluk plazma glukozu, HbA1c kullanılır eğer açlık plazma glukozu 100-125 mg /dl arasında ise 75 gr. oral glukoz yükleme testi yapılabilir (20). Glukokortikoid tedavi başladıktan sonraki 48 saat içinde kan şekeri kontrol edilmeli, daha sonra ilk yıl 3-6 ayda bir, sonrasında ise yıllık taramalara devam edilmelidir. Diyabet tedavinde seçilecek ilaçlar glukortikoid tedavi kullanmayan hastalar ile benzerdir.

Katarakt ve glokom riski glukokortikoid tedavi alan hastalarda artmıştır ve doz-süre bağımlıdır. Katarakt genellikle uzamış glukokortikoid kullanımı olan hastalarda görülür, sıklıkla bilateraldir ve yavaş ilerler. 6-12 aydan daha uzun süre sistemik glukokortikoid kullanan hastalarda yıllık göz muayenesi önerilir. Tedavi öncesinde katarakt semptomları ve tanısı olan hastalarda daha erken muayene önerilmektedir (21).

Cushingoid özelliklerin gelişimi (trunkal obezite, buffalo hump, aydede yüz) ve kilo alımı hastalar için endişe verici olabilir. Bu komplikasyonlar doz ve süre bağımlıdır.

Glukokortikoid tedavi gastrit, ülser oluşumu ve gastrointestinal kanama gibi bir çok yan etki için bağımsız risk faktörüdür. Glukokortikoidlerin nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ile kombinasyonu gastrointestinal yan etkilerin artışına neden olur (22,23). Yalnızca glukokortikoid kullanan hastalarda gastrointestinal sistem kanaması için profilaktik tedavi başlanması önerilmez. Glukokortikoid tedaviye ek olarak aspirin veya diğer nonsteroid anti inflamatuvar tedavi kullanan hastalarda profilaktik gastrointestinal sistem koruyucu tedavi önerilmektedir.

Glukokortikoidlerin renal fonksiyonlar ve sistemik hemodinamik üzerine de pek çok doz bağımlı etkisi bulunmak-

tadır. Yüksek doz glukokortikoid kullanımı altta yatan kalp veya böbrek hastalığı olan kişilerde genelde sıvı retansiyonuna neden olur. Sağlıklı bireylerde böyle bir etki beklenmez. Glukokortikoid tedavi hem normotansif hem hipertansif bireylerde kan basıncını arttırabilir. Yüksek doz glukokortikoidlerin hızlı uygulanması hipokalemi gelişimi ile sonuçlanabilir. Bununla beraber klinik olarak anlamlı hipokalemi görülmesi oldukça nadirdir.

Glukokortikoidler doz ve tedavi süresine bağlı olarak, çeşitli psikiyatrik ve kognitif semptomları indükleyebilir (24). Çoğu hastada semptomlar hafif ve geri dönüşümlüdür fakat emosyonel labilite, hipomani, mani, depresyon, psikoz, deliryum, özellikle yaşlı hastalarda konfüzyon veya dezorientasyon oluşabilir (25-26).

Sistemik glukokortikoid kullanımının doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde enfeksiyonlara yatkınlık sağlayan pek çok etkisi bulunmaktadır. Bakteriyel, viral ve fungal patojenlerle oluşabilecek enfeksiyon riskinde doz-süre bağımlı olarak artış görülebilir. Glukokortikoid dozuna ek olarak, altta yatan hastalık, eş zamanlı immunsupresif tedavi alımı, lenfopeni, hastaneye yatış sıklığı ve diyabet varlığı da enfeksiyon riskini etkilemektedir (27).

Tüm bu bilgiler ışığında glukokortikoidler, tedavi hedeflerine ulaşmamızı sağlayacak en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır. Glukokortikoid kullanımı gereken hastalarda daha önceden var olan ve yan etki riskini arttıran komorbid koşullar (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kalp yetmezliği, osteoporoz vb.) tedavi edilmelidir. Tedavi alan hastaların sıkı izlemi oluşabilecek yan etkilere erken müdahale şansı doğuracaktır. Glukokortikoid tedavi alan hastaların kilo, kan basıncı, periferik ödem, lipid profili, glukoz intoleransı ve fraktür riski açısından sıkı takibi önerilir .

Kaynaklar

1. Dora Liu, Alexandra Ahmet et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9(1): 30.
2. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1119.
3. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115.
4. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994; 21:1207.
5. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298:2761.
6. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375.
7. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809.
8. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American Colle-

- ge of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1521.
9. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:13. doi: 10.1186/1710-1492-7-13.
 10. Hägg E, Asplund K, Lithner F Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26(2):221.
 11. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):603.
 12. 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;80:1301–1305. doi: 10.1210/jc.80.4.1301
 13. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K. Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*.2008;93:4245–4253. doi: 10.1210/jc.2008-0710.
 14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2017
 15. Canada 125 Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, Francis GA, Poirier P, Lau DC, Grover S, Genest J Jr, Carpentier AC, Dufour R, Gupta M, Ward R, Leiter LA, Lonn E, Ng DS, Pearson GJ, Yates GM, Stone JA, Ur E. 2012 update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29:151–167. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11. 032.
 16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764.
 17. Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci*
 18. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154:97.
 19. Miller Se, Meilson Jm. Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *postgrad mej* 1964; 40:660.76; 271:202.
 20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2017
 21. Black RI, Oglesby Rb, Von Sallmann I, Bunum Jj Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1960;174:166.
 22. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114:735.
 23. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787.
 24. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179:19.
 25. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3:17.
 26. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169:491.
 27. Migita K, Arai T, Ishizuka N, et al. Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. *PLoS One* 2013; 8:e78699.