

Adrenal Insufficiency

Adrenal Yetmezlik

Hülya Odluyurt¹ , Tayyip İlker Aydın¹ , Nergis Akbaş² , Emin Murat Akbaş¹ 

¹Department of Internal Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University School of Medicine, Erzincan, Turkey

²Department of Medical Biochemistry, Erzincan Binali Yıldırım University School of Medicine, Erzincan, Turkey

Cite this article as: Odluyurt H, Aydın Tİ, Akbaş N, Akbaş EM. Adrenal insufficiency. *Arch Basic Clin Res*. 2021; 3(3): 120–127.

ORCID iDs of the authors: H.O. 0000-0002-0215-800X; T.İ.A. 0000-0003-0064-954X; N.A. 0000-0002-7236-1767; E.M.A. 0000-0002-3033-0073.

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a condition in which glucocorticoids, mineralocorticoids and adrenal androgens cannot be produced in sufficient quantities in the adrenal glands. Adrenal crisis can be defined as an acute deterioration in a patient with adrenal insufficiency. When this life-threatening disease is considered, treatment should be initiated without waiting for the results of confirmation tests. In this review, the main causes, actual approaches and treatment regimens of adrenal insufficiency and adrenal crisis are mentioned.

Keywords: Adrenal insufficiency, adrenal crisis, hypogonadism, hormone replacement therapy

ÖZ

Adrenal yetmezlik, adrenal bezlerde glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenlerin yeterli miktarlarda üretilemediği bir durumdur. Adrenal kriz, adrenal yetmezliği olan bir hastada akut kötüleşme olarak tanımlanabilir. Hayati tehlike arz eden bu hastalık düşünüldüğünde, doğrulama testlerinin sonuçları beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Bu derlemede adrenal yetmezlik ve adrenal krizin ana nedenleri, güncel yaklaşımları ve tedavi rejimlerinden bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik, adrenal kriz, adrenal korteks hormonları

GİRİŞ

Adrenal yetmezlik, adrenal bezlerde başta glukokortikoidler olmak üzere mineralokortikoid ve adrenal androjenlerin yeterli miktarda üretilemediği bir durumdur. Adrenal yetmezlik ilk olarak 1855'te Thomas Addison tarafından tarif edilmiştir.¹ Hayati tehdit edici bu hastalık adrenal korteksi (Primer Adrenal Yetmezlik/Addison Hastalığı), ön hipofiz bezini (Sekonder Adrenal Yetmezlik) veya hipotalamusu (Tersiyer Adrenal Yetmezlik) etkileyen bozukluklardan kaynaklanabilir. Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik aynı zamanda santral adrenal yetmezlik olarak da adlandırılır.

Etiyolojiden bağımsız olarak, adrenal yetmezlik, 1949'da kortizon sentezine ve daha sonra hayat kurtaran sentetik glukokortikoidlerle idame tedavisinin uygulanmasına kadar ölümcül bir hastalıktır.¹ Daha önce beklenen yaşam süresi genellikle 5 yılın altındaydı.¹ Glukokortikoidlerin tedavide kullanılmaya başlanması ile hastalığa bakış açısı

çarpıcı şekilde değişti ve hastaların yaşam süresi normalleşmeye başladı.

Adrenal kriz, adrenal yetmezliği olan bir hastada akut bir bozulma olarak tanımlanabilir. Mortaliteye ciddi katkıda bulunan, hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Adrenal kriz, primer adrenal yetmezlikte daha sık görülür ancak sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezlikte de görülebilir. Adrenal krizin ana bulguları hipotansiyon ve/veya hipovolemik şoktur. Ancak; güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, ateş, kusma, yorgunluk, konfüzyon, koma ve elektrolit anormallikleri başta olmak üzere belirgin laboratuvar anormallikleri gibi diğer semptom ve bulgular ortaya çıkabilir.²

Adrenal krizden şüphe duyulduğunda doğrulama testlerinin sonuçlarını beklemeden tedaviye başlanmalıdır. Adrenal kriz, adrenal yetmezliğin ilk belirtisi olabilir veya daha önce tanı almış glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda ortaya çıkabilir.²

EPİDEMİYOLOJİ

Batı ülkelerinde primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) prevalansının milyonda 35 ila 60 olduğu, hatta bazı çalışmalarda bu oranın milyonda 144 olduğu bildirilmiştir.³ Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni olarak otoimmün adrenalitis gösterilmektedir. Poliglandüler otoimmün sendromlardan birinin parçası olarak otoimmün adrenal yetmezliği olan hastalar ağırlıklı olarak kadındır (%70).⁴ Aksine, izole otoimmün adrenal yetmezliği olan hastalar ilk iki dekada erkek çoğunlukta (%71), 4. dekada ise kadınlarda sık görülmektedir (%81).⁴

Panhipopituitarizm ve daha nadir olarak da izole ACTH eksikliği sekonder adrenal yetmezliğe neden olabilir. Sekonder adrenal yetmezlik, primer adrenal yetmezlikten daha sık görülür.⁵ Tahmini görülme sıklığı milyonda 150-280'dir ve primer adrenal yetmezlikte olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha yaygındır.⁵

Kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salgılanmasını azaltan hipotalamik problemler sonucunda tersiyer adrenal yetmezlik görülebilir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın yüksek doz ekzojen glukokortikoidlerin kronik uygulanması nedeniyle baskılanması, tersiyer adrenal yetmezliğin ve etiyojisi gözetmeksizin tüm adrenal yetmezliklerin en yaygın nedenidir.

ETİYOLOJİ

Adrenal yetmezlik bezin kendisinden kaynaklı (primer), ACTH üzerinden hipofizer kaynaklı (sekonder-santral) ve CRH üzerinden hipotalamus kaynaklı (tersiyer-santral) gelişebilir.² Adrenal yetmezliğin en yaygın nedeni uzun süreli Eksojen steroid kullanımı sonrası olup feed-back mekanizmalarının baskılanmasıdır, çoğu iatrojeniktir.²

Primer Adrenal Yetmezlik

Addison hastalığının en yaygın nedeni, adrenal korteksin otoimmün yıkımıdır.⁶ Hastaların %70 ila %90'ında steroid 21-hidroksilaz enzimine karşı otoantikor oluşur.⁶ Diğer nedenleri ise enfeksiyonlar, metastatik kanserler, lenfoma, adrenal hemoroji/enfarktüs ve ilaçlardır.⁶ Otoimmün adrenal yetmezliğin otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus veya diğer immün aracılı hastalıklarla sık ilişkisi göz önüne alındığında, adrenal yetmezlik tanısı alan bireylerde diğer endokrin bozuklukların da taranması gereklidir.⁷

Otoimmün poliglandüler hastalık, aynı kişide iki veya daha fazla otoimmün endokrin bozukluğun (graves hastalığı, hashimoto tiroiditi, diyabetes mellitus tip 1 (DM tip 1), addison hastalığı ve erken hipogonadizm gibi) ortaya çıkması ile tanımlanır ve nadir görülür.⁷ Juvenil (tip 1) ve

erişkin tip (tip 2) olmak üzere 2'ye ayrılır. Tip 1 otoimmün poliglandüler hastalık adrenal yetmezliğin otoimmün tiroid hastalığı ve/veya DM tip 1 ile birlikte bulunmasıdır, Schmidt sendromu veya Carpenter sendromu olarak da bilinir.⁷ Tip 2 ise otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi (APECED) olarak tanımlanır ve tip 1'e göre kliniği daha çeşitlidir.⁷ APECED kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün hipoparatiroidizm ve adrenal hastalık olmak üzere üç spesifik bozukluk ile karşımıza çıkar.⁷

Tüberküloz adrenalit, adrenal bez dışındaki aktif enfeksiyonun hematojen yayılmasından kaynaklanır.² Adrenal bezler genellikle kortekste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hastalığın erken döneminde görülen granülomlar ile büyür; boyuttaki artış bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tespit edilebilir.² Tüberkülozun başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden sonra adrenal bezlerin boyutunda küçülme görülebilir.²

Histoplazmozis ve parakoksidioidomikozis (Güney Amerika blastomikozu) gibi mantar türleri endemik bölgelerde adrenal yetmezliğin önemli nedenleridir.² Tüm bu mantar enfeksiyonlarında adrenal bezlerde büyüme ve kalsifikasyon görülebilir ve uzun süreli anti-fungal tedaviden sonra adrenal fonksiyonların düzelmesi beklenir.²

Akut adrenal yetmezlik, kanama veya adrenal ven trombozunun neden olduğu bilateral adrenal enfarktüsün bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Adrenal hemoraji, meningo-koksemi (Waterhouse-Friderichsen Sendromu) ile ilişkilendirilmiştir.⁸ Adrenal kanama için başlıca risk faktörleri arasında antikoagülan ilaç kullanımı veya heparin tedavisi (bilateral adrenal kanamaya neden olan heparin kaynaklı trombositopeni), tromboembolik hastalık, antifosfolipid antikor sendromu gibi hiperkoagulopati durumlar, fiziksel travma, postoperatif durum ve sepsis yer alır.²

Adrenal bezlerdeki zengin sinüzoidal dolaşım nedeniyle metastatik kanser tarafından adrenal bezlere infiltrasyon görülebilir. Yeterli adrenal fonksiyonu sürdürmek için adrenal bezin %10'unun fonksiyonel olması yeterlidir; bu nedenle bilateral metastatik yayılım bile nadiren (<%1) adrenal yetmezliğe neden olur.⁹

Bazı ilaçlar, kortizol biyosentezini inhibe ederek adrenal yetmezliğe neden olabilir. Bunlar arasında anestezi-sedatif edici ilaçlardan etomidat, antimikotik ilaçlardan ketokonazol, flukonazol ve metirapon ile prostat kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere test edilmekte olan antiparazitik ilaç suramin örnek gösterilebilir.¹⁰ Bu ilaçlar genellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal fonksiyonu normal olan hastalarda klinik olarak anlamlı adrenal yetmezliğe neden olmaz.¹⁰ Bununla birlikte, hipofiz veya adrenal rezervi sınırlı olan hastalarda semptomatik adrenal yetmezlik gelişebilir.¹⁰

Heparin, heparin aracılı trombositopeniye neden olabileceğinden bilateral adrenal kanamaya bağlı akut adrenal yetmezlik için bir risk faktörü sayılabilir. İlerlemiş melanom için kullanılan bir anti-sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) antikoru olan ipilimumab en sık sekonder adrenal yetmezlik olmak üzere hipogonadizm ve hipotiroidizm gibi endokrinopatilerle de ilişkilendirilmiştir.¹¹ Bununla birlikte, ipilimumaba bağlı birincil adrenal yetmezlik nadiren tanımlanmıştır.¹¹

Sekonder Adrenal Yetmezlik (Santral Adrenal Yetmezlik)

Hipofiz bezini ve dolayısıyla ACTH salgısını etkileyen herhangi bir durum sekonder adrenal yetmezliğe neden olabilir. ACTH eksikliği izole olabilir veya diğer hipofiz hormonu eksiklikleri (panhipopituitarizm) ile birlikte ortaya çıkabilir.¹²

Hipofiz bezini etkileyen herhangi bir hastalık bir ya da daha fazla hipofiz hormonunun salgılanmasının azalmasıyla sonuçlanabilir. Büyük hipofiz tümörleri, tüberküloz, histoplazmozis, kafa travması gibi etkenler sonucu hipofiz bezi harabiyeti ve hormon salgısı azalabilir.¹²

Hipofiz tümörlerin içine kanama sonucu (hipofiz apopleksisi) ile doğum sırasında yaşanan kan kaybı sonrasında hipofiz enfarktüsü (Sheehan Sendromu) durumları da diğer sekonder adrenal yetmezlik nedenlerindendir.¹³

Genetik anormalliklere bağlı kombine hipofiz hormonu eksikliği (ACTH eksikliği dahil) nadirdir.¹⁴ ACTH ve kortizol eksikliği, *PROP-1* (Prophet of Pit-1) genindeki mutasyonlara bağlı çoklu hipofiz hormonu eksikliği olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

İzole kortikotropin (ACTH) eksikliği ise nadir görülen bir hastalıktır.¹⁵ Tekrarlayan kosintropin (sentetik ACTH agonisti) uygulaması olan bazı durumlarda anti-ACTH antikorları görülebilir ve bu durum izole ACTH eksikliğinin nadir nedenlerindendir.¹⁵ Bozukluk muhtemelen hipofiz seviyesindedir çünkü kortikotropin salgılayan hormona (CRH) veya vazopressine yanıt olarak ACTH salgısı yoktur.¹⁵

Travma sonrası oluşan beyin hasarına bağlı hipopitüarizm nedeniyle akut ve kronik sekonder adrenal yetmezlik gelişebilir.¹⁶ Vasküler hasar, doğrudan yaralanma nedeniyle en olası mekanizmadır.¹⁶

Hidromorfon ve fentanil içeren opiatların kronik kullanımı da sekonder adrenal yetmezliğe neden olabilir.¹⁶

Tersiyer Adrenal Yetmezlik (Santral Adrenal Yetmezlik): Kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salgılanmasını azaltan hipotalamik patolojiye bağlı meydana gelir.¹³

Hipotalamik-hipofiz-adrenal fonksiyonun yüksek doz glukokortikoidlerin kronik uygulanmasıyla baskılanması, tersiyer adrenal yetmezliğin en yaygın nedenidir.¹⁷ Aynı zamanda tüm adrenal yetmezlik nedenleri arasında da en sık olanıdır.¹⁷ Glukokortikoidler normalde eksen baskılamayacak bir dozda verilse bile adrenal yetmezliğe neden olabileceği akılda tutulmalıdır.¹⁷

Kortikosteroid kullanımından sonra adrenal yetmezlik gelişiminde çeşitli patofizyolojik yollar rol oynayabilir.¹⁸ Bu farklı yolları çözmek ve ilaç dozu, tedavi süresi ve kortikosteroid tipindeki farklılıkların hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesini farklı şekilde etkileyip etkilemediği sorusunu ele almak önemlidir. Glukokortikoidler birçok klinik tarafından oral, oküler, inhaler, transdermal, rektal veya parenteral yollarla kullanılabilmektedir, bu yüzden santral adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, en yaygın neden olması dolayısıyla, ilaç sorgulanması çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Tersiyer adrenal yetmezliğin bir diğer nedeni Prader – Willi Sendromudur.¹⁹ Sendromun özelliklerinden birisi de hipotalamik disfonksiyondur, en çok büyüme hormonu ve gonadotropin hormon eksiklikleri ile kendini gösterirken bazılarında adrenal yetmezlik de görülebilir.¹⁹

PATOFİZYOLOJİ

Adrenal korteks tarafından mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere üç grup steroid hormonu sentezlenir. Mineralokortikoidler (aldosteron ve deoksikortikosteron) zona glomerulosadan temel olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin kontrolü altında (100-150 µg aldosteron/gün) salgılanırken glukokortikoidler (kortizol ve kortikosteron), adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılarak zona fasciculatadan mineralokortikoidlere göre daha yüksek miktarlarda salgılanır (10-15 mg kortizol/gün).²

Primer adrenal yetersizlikte bezin her üç katmanı da etkilendiğinden dolayı bu bölgelerden salınan tüm hormonlarda eksiklik ve klinik bulguları gözlenirken, santral adrenal yetmezlikte ise mineralokortikoid salgısı bozulmaz çünkü zona glomeruloza katmanı korunmuştur.²⁰

Etomidat, ketokonazol, flukonazol, metirapon, mitotan ve suramin gibi ilaçlar, kortizol biyosentezini inhibe ederek adrenal yetmezlik geliştirir.¹⁰ Fenitoin, barbitüratlar, mitotan ve rifampin gibi diğer ilaçlar ise hepatik oksijenaz enzimlerini indükleyerek kortizol ve çoğu sentetik glukokortikoid metabolizmasını hızlandırarak adrenale yetmezliğe yol açabilir.¹⁰

Adrenal yetmezliğe bağlı minerolokortikoid yetersizliğinde hipovolemi, tuz aşermesi ve ortostatik hipotansiyon sık

görülmür.¹³ Glukokortikoid yetersizliğine bağlı olarak ise hipoglisemi, adrenal eksikliği ve buna bağlı hipotansiyon görülebilir. Kronik primer adrenal yetmezlikte en sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu anemi, hiponatremi ve hiperkalemidir.¹³ Sekonder adrenal yetmezlikte hipoglisemi sıkça görülürken, dehidratasyon, hiperkalemi ya da cilt hiperpigmentasyonu beklenmez.¹³

KLİNİK PREZANTASYON

Adrenal yetmezlik genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır ve araya giren bir stres faktörü adrenal krizi hızlandırana kadar fark edilmeyebilir. Dolayısıyla akut ve kronik adrenal yetmezlik klinikleri birbirinden farklıdır. Kronik adrenal yetmezlik ve adrenal krizde klinik Tablo 1’de özetlenmiştir.^{20–26}

Adrenal krizde hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid eksikliği mevcuttur. Bu sebeple hastanın baskın kliniği hipovolemik şoktur, ancak hastada anoreksi, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, güçsüzlük, konfüzyon, koma gibi non-spesifik semptomlar da olabilir.^{20,27} Adrenal krizi olan hastalarda kliniği ortaya çıkaran sıklıkla bir akut stres faktörü vardır.² Bu faktörler arasında yetersiz tedavi dozu, araya giren enfeksiyon ya da cerrahi operasyon, ekstrasellüler sıvı kaybına yol açan diare ve kusma gibi durumlar ya da suprafizyolojik dozda glukokortikoid alırken ilacın aniden kesilmesi sayılabilir.²

TANI

Adrenal yetmezliğin klinik tanısının doğrulanması için kortizol seviyesinin düşük olduğu, bu düşüklüğün kaynağının ACTH eksikliği olup olmadığı ve altta yatan nedenin belirlenmesi gerekir.²

Kortizol düzeyi sabah saat 6 civarında ölçülmelidir, çünkü bu zaman diliminde günün geri kalanına göre daha yüksek seviyededir.¹² Normal serum kortizol seviyesi 10–20 mcg/dl (275–555 mol/L)’ dir.¹² Sabah ölçülen kortizol değeri 3 mcg/dl’ den düşükse yüksek ihtimal tanı adrenal yetmezliktir.¹² Kortizol değeri 18 mcg/dl’ den yüksekse adrenal yetmezlik tanısını dışlar.¹² Aynı şekilde tükürük kortizolü de sabah saat 06.00–8.00 civarında alınmalıdır. Tükürük kortizol seviyesi 1.8 ng/mL’ den düşükse adrenal yetmezlik tanısını destekler, 5.8 ng/mL üzerindeki değerler ise tanıyı dışlar.²⁸

Serum kortizol değeri tanıyı destekleyecek şekilde düşük bulunduğunda serum ACTH düzeyine bakılmalıdır. Eğer yüksekse hastada primer adrenal yetmezlik düşünülebilir.¹²

Hem kortizol değeri hem de ACTH düzeyi düşükse hastada sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Kortizol referans aralığı geniştir ve adrenal veya hipofizer yetmezliği olanlarda da normal aralıkta çıkabilir. Bu yüzden hipotalamo-hipofizer-adrenal aks fonksiyonu hakkında şüphelenildiğinde dinamik fonksiyon testleri yapılmalıdır.¹²

Tablo 1. Kronik Adrenal Yetmezlik ve Adrenal Krizde Klinik

Kronik Adrenal Yetmezlik	Adrenal Kriz
SEMPTOMLAR	
• Yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrısı, eklem ağrıları,	• Şiddetli halsizlik, güçsüzlük,
• Kilo kaybı,	• Akut karın ağrısı, bulantı, kusma
• Baş dönmesi, sersemlik,	• Değişken algı düzeyi
• Bulantı, kusma, ishal,	
• Tuz özlemi (sadece primer yetmezlikte)	
BULGULAR	
• Ortostatik hipotansiyon,	• Hipotansiyon,
• Ateş,	• Ateş,
• Hiperpigmentasyon (sadece primer yetmezlikte)	• Batında hassasiyet, defans
	• Bilinçte bozulma
LABORATUVAR	
• Hiponatremi,	• Hiponatremi,
• Hiperkalemi (sadece primer yetmezlikte),	• Hiperkalemi (sadece primer yetmezlikte),
• Hipoglisemi,	• Hipoglisemi,
• Hiperkalsemi,	• Hiperkalsemi,
• Hafif normositik anemi, lenfositoz, eozinofili	

Adrenal yetmezlik tanısında kullanılan dinamik testler ve değerlendirilmesi Tablo 2’de özetlenmiştir.^{2,29,30}

AYIRICI TANI

Yukarıda bahsedildiği gibi, adrenal krizdeki hastalar spesifik olmayan semptomlarla başvurabilirler. Ayrıca tetikleyici faktör ya da hastalıklar nedeniyle ayırıcı tanı, altta yatan etiyolojiye bağlı olarak çok geniş olabilir.

TEDAVİ

Kronik adrenal yetmezlik tanılı hastaların tedavisinin en önemli basamağını hasta eğitimi oluşturur. Hekim tarafından hasta ve yakınlarına; hastalığın bir hormon eksikliği olduğu ve tedavisinin mantığını, küçük cerrahi girişim, üst solu enfeksiyonu gibi minör hastalıklarda tedavi dozunu nasıl ayarlayacağı, hangi durumlarda hekime başvuracağı ve acil durumlarda (kanama, kırık, mide bulantısı, kusma ya da bilinç kaybı gibi) glukokortikoidi nasıl enjekte edeceği bilgisi verilmelidir. Tedavi sürecine hastanın aktif katılımı sağlandığında hayat kalitesinin yükseleceği anlatılmalıdır.

Tablo 2. Adrenal Yetmezlik Tanısında Kullanılan Dinamik Testler ve Değerlendirilmesi

Sentetik ACTH uyarı testi**

250 µg kosintropin IV olarak uygulanır.	30 ve 60. dakikada kortizol değerlendirilir.	Tek kortizol değerinin > 18 µg/dL olması yetmezliği ekarte ettirir.
---	--	---

Glukagon Uyarı Testi***

8-10 saat açlık sonrası 1 mg (90 kg’ın üzerinde 1.5 mg) glukagon im uygulanır.	0-90-120-150-180-210-240. dakikalarda kortizol ve glukoz değerlendirilir.	Tek kortizol değerinin > 18 µg / dL olması yetmezliği ekarte ettirir. 9-10 µg/dl ve üzeri değerler normal cevap olarak kabul edilebilir.
--	---	--

İnsülin tolerans testi***

8-10 saat açlık sonrası 0.1-0,15 U/kg insülinin IV yoldan verilir. Uygun şartlarda hipoglisemi sağlanır.	Hipoglisemi gözlenmesini takiben kortizol seviyeleri değerlendirilir.	Tek kortizol değerinin > 18-20µg /dL olması yetmezliği ekarte ettirir.
--	---	--

*Testler özet olarak verilmiştir. Uygulama için ayrıntılı kaynaklar incelenmelidir.

**1 µg’lık test subklinik hipofizer ve adrenal yetmezlik vakaları için gündeme gelmiştir.

***Kortizol ve GH eksikliği birlikte değerlendirilebilir.

Normal kişilerde ortalama günlük kortizol salgılanma hızı 2.7 ile 14 mg/m²/gündür.² Bu nedenle tedavi, toplam günlük hidrokortizon dozu 10-12 mg/m² olarak planlanabilir.² Kısa etkili bir glukokortikoid olan hidrokortizon bölünmüş dozlarda alınmalıdır ve tedavi dozu hastanın semptomlarında iyileşme sağlayan en düşük doza indirilmelidir. Kronik adrenal yetmezlikte tedavi ve akut hastalık/cerrahi sırasında hazırlık ya da yaklaşım Tablo 3’de özetlenmiştir.^{2,20,22,24,31}

Hastalara glukokortikoid replasmanı başladıktan sonra hala semptomları devam ediyorsa tedavi dozu yetersiz olabilir, doz artırılıp semptomlarda iyileşme olup olmadığı takip edilmelidir. Ancak semptomlarda iyileşme olmazsa semptomları taklit edebilecek diğer nedenler araştırılmalı ve eski düşük steroid replasman dozuna geri dönülmelidir.

Hastada hiponatremiyi, hiperkalemiyi ve intravasküler volüm kaybını önlemek için mineralokortikoid replasmanına başlanmalıdır. Bu amaçla 0.05 - 0.2 mg/ gün dozunda sabah saatlerinde fludrokortizon (9-alfa-florohidrokortizon) verilebilir.^{20,32} Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise, yaz aylarında veya rutin olarak sıcak ortamda çalışan kişilerde terlemeyle tuz kaybının artması nedeniyle daha yüksek dozda mineralokortikoid replasmanı gerekeceğidir.²

Mineralokortikoid replasmanının yeterliliği, postural hipotansiyon semptomları sorularak, sırtüstü ve dik pozisyonda kan basıncına ve nabza bakılarak, serum potasyum-plazma renin aktivitesi (PRA) ölçülerek izlenmelidir.³² Mineralokortikoid dozu fazla gelirse hastada hipertansiyon, ödem ve hipokalemi gelişebilir. PRA’yı normal üst aralığa getirecek şekilde fludrokortizon dozunun ayarlanması gerekmektedir. (PRA: 1-4 ng/mL ya da saatte 0.8 - 3.0 mol/L)³³

Bilindiği üzere adrenal korteks, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfat (DHEAS) formundaki androjenin de primer kaynağıdır.² Yeterli kortizol ve mineralokortikoid replasman tedavisi almasına rağmen, adrenal yetmezliği olan birçok kadın ruh halinde ve yaşam kalitesinde düşüş tarif etmektedir. Bu gözlem hayat kalitesini artırmak amacıyla androjenlerin de tedaviye eklenebileceğini akla getirmektedir.³² Tedaviye olumlu cevap alınmaz ise tedavi kesilebilir.

ADRENAL KRİZ

Adrenal kriz en sık primer adrenal yetmezlikte gelişen akut adrenal yetmezliği ifade etse de sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlikte de ortaya çıkabilen, hayatı tehdit edebilen ve acil tedavi gerektiren bir klinik durumdur.

Klinik tablodan esas sorumlu olan mineralokortikoid eksikliği ve buna bağlı gelişen hipotansiyondur. Primer adrenal yetmezlik zemininde gelişen adrenal krizde hastanın laboratuvarında hiperkalemi ve hiponatremi hakimdir. Sekonder

Tablo 3. Kronik Adrenal Yetmezlikte Tedavi

Glukokortikoid	
Ek stres faktörü olmayan hastada	Endojen günlük ritmini taklit edecek şekilde, 2 ya da 3 bölünmüş dozda verilen, kısa etkili glukokortikoidlerle replasman yapılır. 10-12 mg/m ² dozunda hidrokortizon ya da eşdeğeri kullanılır.
Lokal anestezi altında komplike olmayan girişimler, dental müdahaleler ve çoğu radyolojik çalışma	Tedavide bir değişikliğe genellikle gerek yoktur (Hastanın psikojenik ve fiziksel stresi dikkate alınmalıdır).
Küçük/hafif hastalık sırasında	Glukokortikoid dozu 3 kata kadar artırılır, mineralokortikoid dozu değiştirilmez. Hasta iyileştikçe hızlı bir şekilde doz düşülür (genellikle 1-3 gün içinde).
Minör cerrahi sırasında	Premedikasyon sırasında 50-100 mg hidrokortizon ya da eşdeğeri uygulanır. Devam eden stres durumu dikkate alınarak, gerekirse mutad günlük idame glukokortikoid dozu 3 kata kadar artırılır.
Orta derecede stresli işlemler (baryum lavman, endoskopi veya arteriyografi)	İşlemden hemen önce 100 mg hidrokortizon ya da eşdeğeri i.v. olarak uygulanır. Devam eden stres durumu dikkate alınarak gerekirse mutad günlük idame glukokortikoid dozu 3 kata kadar artırılır.
Major hastalık/cerrahi sırasında	Glukokortikoid dozu 10 katına kadar artırılır. 10 mg hidrokortizon/saat (ya da eşdeğeri) sürekli infüzyonu (alternatif olarak her 6 saatte bir 50-100 mg iv. veya im.) uygulanır. İkinci gün hastanın stres durumunu da dikkate alarak doz yarıya düşürülür. Üçüncü gün yine klinik durumu dikkate alınarak doz düşürülür ya da mutad idame dozuna geçilir.
Mineralokortikoid	
Genelde sadece primer adrenal yetmezlikte gereklidir. Oral formdadır.	0.05-0.2 mg dozunda fludrokortizon (sabah)
Androjen	
Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileri optimize edilmiş olmasına rağmen; düşük enerjili, düşük iyilik hali ve düşük libidolu kadınlarda androjen tedavisi kullanılabilir.	Sabahları tek bir oral doz halinde 25-50 mg Dehidroepiandrosteron, 6 ay sonra herhangi bir yarar sağlamazsa kesilmelidir.

ya da tersiyer adrenal yetmezlikte izole kortizol eksikliği olduğundan hafif artmış kan hacmi, buna bağlı gelişen dilüsyonel hiponatremi vardır, hiperkalemi yoktur.²

Adrenal kriz tanısı öncelikle hipotansiyona eşlik eden laboratuvar değerleri ile konulur. Ancak kesin tanı beklenmeden acil tedavi gerektirir. Eğer hastada daha önceden adrenal yetmezliği tanısı olduğu bilinmiyorsa kesin tanı koyabilmek için kortizol, ACTH, aldosteron, renin ve biyokimya için kan numunesi alınmalıdır.³⁴

Adrenal krizin kesin tedavisi, glukokortikoidlerin, özellikle hidrokortizonun uygulanmasıdır.³⁴ İlk doz bolus olarak intravenöz veya intramüsküler yoldan 100 mg' dır (IV/IM), ardından günde 100 ila 300 mg, ardından 2-3 gün daha ya 6 saatte bir bolus olarak veya tam iyileşene kadar sürekli infüzyon şeklindedir.³⁴ Bu dozajda hidrokortizon, yeterli mineralokortikoid etkiyi de yapacaktır.³⁴ Tercih edilen tedavi hidrokortizon olmakla birlikte, daha önceden tanı almamış bireylerde serum kortizol düzeyini etkilemediği için deksametazon

tedavisi verilmelidir.¹² Glukokortikoid tedavisine ek olarak, bu bireylere agresif sıvı ve vazopressör desteği de gerekir.¹² Akut adrenal yetmezliğin nedeni için de kapsamlı bir araştırma yapılmalı ve ampirik antibiyotikler verilmelidir.³⁴ Bu hastalar yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmelidir.³⁴ Hasta gebe ise tercih edilen ajanın hidrokortizon olduğu ve hidrokortizon ile taburcu edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.³⁴ Adrenal krizde tedavi Tablo 4'de özetlenmiştir.^{2,20-25}

KORUNMA

Hastalar hastalıkları hakkında temel bilgiye sahip olmalı, bilgi kartı ve uyarı bilekliği veya kolyesi taşımali, minör hastalık ya da girişimde kendi kendilerine doz artırımı yapabilmeli (3x3 kuralı, 3 gün süre ile rutinde kullanılan dozun 2-3 katı olacak şekilde replasman tedavisinin düzenlenmesi), majör hastalık ya da travmada, önceden reçete edilmiş glukokortikoidi uygulayarak en kısa sürede hekime başvurması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

Tablo 4. Adrenal Krizde Tedavi

- Etkin bir damar yolu açılır.
- Gerekli tetkikler için (elektrolitler, glukoz, bazal plazma kortizol ile ACTH, tetikleyici faktör ya da hastalığın aydınlatılmasına yönelik tetkikler için) hızlıca numune alınır.
- %0.9 NaCl IV etkin infüzyon başlanır. 2-3 L izotonik salin solüsyonu hemodinamik parametreler, idrar çıkışı ve serum elektrolitleri yakın takip edilerek 2-6 saatte hızla infüze edilir. Hastanın genel durumuna göre sıvı tedavisine 24-48 saat devam edilir.
- Dekametazon 2 × 4 mg (tanısı mevcut ise 4 × 100 mg Hidrokortizon) IV uygulanır.
- Tabloya hipoglisemi eşlik ediyorsa yakın kan şekeri takibi yapılarak gerekirse izotonik salin infüzyonu ile birlikte dekstroz solüsyonları da verilebilir. Hiponatremiden kaçınmak, hiponatreminin derinleşmesini engellemek için hipotonik solüsyonları mümkün olduğunca kullanmaktan kaçınmak gerekir.
- Altta yatan tetikleyici hastalığın tedavisi eş zamanlı başlanır.
- Hastanın stres durumunu da dikkate alarak steroid dozu azaltılarak düşürülür. Uzun dönem adrenal yetmezlik tedavisi planlanır.

SONUÇ

Akut adrenal yetmezlik, teşhis edilmesi zor olan ciddi bir hastalıktır. Adrenal yetmezlik ve krizi; vazoaaktif ajanlara yanıt vermeyen hipotansif hastalarda ayırıcı tanının bir parçası olmalıdır. Şüphe duyulduğunda doğrulama testlerinin sonuçlarını beklemeden tedaviye başlanmalı, hasta yakın takip edilmeli, dinamik bir tedavi planlanmalıdır. Sıvı elektrolit dengesizliğinin tedavisi, adrenal hormonların stres dozunda replasmanı, krizi tetikleyen faktörün tedavisi eş zamanlı başlanmalıdır. Adrenal krizin optimal tedavisi kadar korunmanın da önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Design – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Supervision – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Resources – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Materials – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Data Collection and/or Processing – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Analysis and/or Interpretation – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Literature Search – E.M.A.; Writing Manuscript – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Critical Review – N.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Tasarım – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Denetleme – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Kaynaklar – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Malzemeler – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Analiz ve/veya Yorum – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Literatür Taraması – E.M.A.; Yazıyı Yazan – H.O., T.İ.A., N.A., E.M.A.; Eleştirel İnceleme – N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

REFERENCES

1. Bishop P. *The History of the Discovery of Addison's Disease*. USA: SAGE Publications; 1950.
2. Akbaş E. *Adrenal Yetmezlik ve Krizi*. In: Oskay AY, Aö C, Özen M, Seyit M, eds. *Acil Yaklaşımlar*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019:467-476.
3. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: Observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(12):4882-4890. [Crossref]
4. Hahner S, Ross RJ. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):19. [Crossref]
5. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: From the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol*. 2018;43(2):183-197. [Crossref]
6. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol*. 2017;78(6):490-494.
7. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101344. [Crossref]
8. Karki BR, Sedhai YR, Bokhari SRA. *Waterhouse-Friderichsen Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
9. Öztürk H. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*. 2015;9(4):1897-1901. [Crossref]
10. Nieman LK, Lacroix A, Martin K. *Causes of Primary Adrenal Insufficiency (Addison's Disease)*. USA: John Wiley & Sons; 2016.
11. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocrine-related Cancer*. 2014;21(2):371-381. [Crossref]

12. Adrenal T, Grubu GHÇ. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği*. 2017;27.
13. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. *Adrenal Insufficiency*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
14. Böttner A, Keller E, Kratzsch J, et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: A longitudinal analysis. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(10):5256–5265. [Crossref]
15. Gan EH, MacArthur K, Mitchell AL, Joshi A, Crock P, Pearce SH. Spontaneous and tetracosactide-induced anti-ACTH antibodies in man. *Clin Endocr*. 2016;84(4):489–495. [Crossref]
16. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;505:78–91. [Crossref]
17. Nicolaides NC, Pavlaki AN, Alexandra MAM, Chrousos GP. *Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression*. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc.; 2018.
18. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocr Metab*. 2015;100(6):2171–2180. [Crossref]
19. Fermin Gutierrez MA, Mendez MD. *Prader-Willi Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
20. Nicolaides NC, Chrousos GP, Charmandari E. *Adrenal Insufficiency*. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc.; 2017.
21. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: Prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819848218. [Crossref]
22. Alexandraki KI, Grossman A. *Adrenal Insufficiency*. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc.; 2018.
23. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2003;361(9372):1881–1893. [Crossref]
24. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu . *Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2019:27.
25. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N, Takano K. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J*. 2003;50(6):745–752. [Crossref]
26. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults [Internet]. 2020 [cited 30 August 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
27. Elshimy G, Alghoula F, Jeong JM. Adrenal crisis. 2019.
28. Nieman LK. *Diagnosis of adrenal insufficiency in adults* Lacroix A2019 <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults>.
29. Hipofiz Çalışma Grubu . *Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara; 2019.
30. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, Pulaski-Liebert KJ, Bena J, Biller BM. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic–pituitary–adrenal axes in adults: Results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016;19(3):332–341. [Crossref]
31. Fares AB, Santos R. Conduct protocol in emergency: Acute adrenal insufficiency. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 2016;62(8):728–734. [Crossref]
32. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2016;101(2):364–389. [Crossref]
33. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: Managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocr Metab*. 2018;103(2):376–387. [Crossref]
34. Elshimy G, Alghoula F, Jm J. *Adrenal Crisis*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.