

# Bölüm 1

## ADRENAL YETMEZLİK

Çağrı Safa BUYURGAN<sup>1</sup>

Adrenal bezler vücudun işleyişinde önemli yeri olan hormonlar üretir ve bu hormonların eksikliği adrenal yetmezlik olarak tanımlanır. Adrenal yetmezlik, hafif ve nonspesifik şikayet/ bulgu ve belirtilardan hayatı tehdit edici şok tablosuna kadar değişen şikayet/ bulgu ve belirtilar oluşturabilir. Bu yazıda adrenal yetmezliğin etiyojisinden, değerlendirilmesinden ve mevcut tedavi seçeneklerinden bahsedeceğiz.

### GİRİŞ

Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Adrenal korteks, vücudun normal işleyişinde görev alan önemli hormonların üretiminden sorumludur ve bu hormonların eksikliği adrenal yetmezlikle sonuçlanır. Adrenal kortekste; glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjen hormonlar üretilir. Adrenal korteks yıkımı veya işlevinin bozulması; temel olarak glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin eksikliğine neden olmaktadır. Birincil (primer) adrenal yetmezlik, otoimmün adrenalit veya Addison hastalığı olarak bilinmektedir.

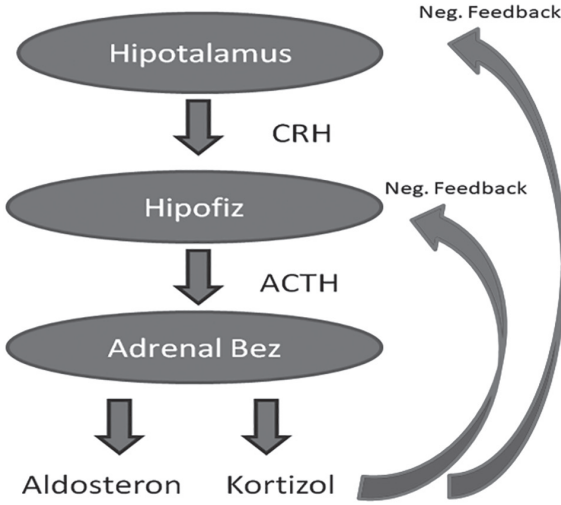
Adrenal yetmezlik, hafif şikayet/ bulgu ve belirtilar ile klinik prezentasyon da oluşturabileceğinden; klinisyenin bu tabloda şüphelenmesi tanı konması açısından önem arz etmektedir.

Adrenal yetmezlik; primer, sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik olarak sınıflandırılabilir. Primer adrenal yetmezlik, adrenal

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD, cagribuyurgan88@yahoo.com.tr

bezlerin kendisini etkileyen (otoimmün nedenler gibi) bir patoloji olduğunda ortaya çıkar. Sekonder adrenal yetmezlik, hipofiz bezinden salgılanan ACTH (adrenokortikotropin) hormonunun azalmasından kaynaklanır. Tersiyer adrenal yetmezlik ise hipotalamus kaynaklı CRH (kortikotropin salgılayan hormon) hormonunun azalmasıyla ilişkilidir (1), (Şekil 1).



Şekil 1. Hipotalamus – Hipofiz – Adrenal bez aksı

Mineralokortikoid eksikliğinin varlığı; adrenal yetmezlik tipinin ayırımında önemli bir yere sahiptir. Şöyle ki, mineralokortikoid seviyeleri; hipotalamik veya hipofiz bezlerinden bağımsız olan renin- anjiyotensin sistemi tarafından düzenlenir. Dolayısıyla, sekonder veya tersiyer adrenal yetmezliği olanlar; farklı feed-back sistemleri nedeniyle tipik olarak korunmuş mineralokortikoid işlevine sahip olacaklardır.

Benzer şekilde adrenal yetmezlik hastalarında önemli bir ayırım, hastalığın akut veya kronik gelişimi ile ilgili olacaktır. Akut

yetmezlik hastaları daha kritik, kronik yetmezlik hastaları ise daha subklinik tablo ile prezente olabilirler (2,3,4).

## FİZYOLOJİ

Adrenal bezlerin korteksinde üç tip steroid üretilmektedir (5).

**Glukokortikoidler (kortizol)** ACTH tarafından doğrudan uyarılmaya yanıt olarak salgılanır. ACTH üretimi ise hipotalamus-tan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon ile uyarılır (Şekil 1). Bu salınım sabah saatlerinde en yüksek iken, akşam saatlerinde en düşüktür. Normal koşullarda günlük kortizol eşdeğeri yaklaşık 20 mg hidrokortizondur. Kortizol; kalbi, vasküler yatağı, su atılımını, elektrolit dengesini, katekolamin potansiyalizasyonunu ve su dağılımının kontrolünü etkileyerek stres yanıtını kolaylaştırır. Yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması üzerinde etkilidir. İmmünojenik ve inflamatuvar yanıtlarda rol oynar. Büyüme ve gelişmeyi destekler. Yüksek oranda bulunması ise gastrointestinal sistem mukozasının korunmasını engelleyerek peptik ülsera neden olur.

**Mineralokortikoidler (aldosteron)** birincil olarak renin- anjiotensin sistemi ve serum potasyum düzeyi ile kontrol edilir. Hiperkalemi adrenal korteksi doğrudan etkileyerek, aldosteron salınmasını artırır. Aldosteron, ekstraselüler hacmi düzenler ve sodyum/su dengesini kontrol eder.

**Gonadokortikoidler (seks hormonları)** androjen hormonları ve östrojeni içerir. Bu hormonlar ek olarak kadınlarda overler, erkeklerde ise testislerde üretilmektedir.

Adrenal medullada ise adrenalin, noradrenalin ve az miktarda dopamin üretilmektedir.

## ETİYOLOJİ

Primer adrenal yetmezlik, azalmış bez fonksiyonuna bağlı azalmış aldosteron ve kortizol üretimi ile birliktedir. Akut olarak ortaya çı-

kan ve adrenal kriz olarak adlandırılan tablo ile ya da kronik süreçle karakterize Addison hastalığı ile karşımıza çıkabilir.

Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni, otoimmün yıkım ile gerçekleşen adrenal korteks eksikliğidir (Addison hastalığı). Hastaların yaklaşık % 90'ında steroid 21- hidrosilaz enzimine karşı otoantikolar oluşur (6). Birincil yetmezliğe yol açan diğer nedenler arasında; adrenal kanama, kanser, çeşitli enfeksiyonlar (HIV, sifiliz, tüberküloz) ve etomidat, ketokonazol, flukonazol veya metirapon gibi bazı ilaçların kullanımı yer almaktadır. Yetmezliğe yatkınlığı olan hastalarda; fenitoin ve rifampin kullanımı, kortizol metabolizmasını artırarak adrenal yetmezliği tetikleyebilir (7).

Adrenal kanama, antikoagülan kullanan veya kanama diyatezi olan hastalarda görülebilirken, ameliyat sonrası dönemde de ortaya çıkabilir.

Primer adrenal yetmezlik konjenital de olabilir; konjenital adrenal hiperplazi bu nedenlerden birisidir.

Hipofiz kanaması veya enfarktüsü (Sheehan sendromu) sekonder adrenal yetmezlik nedenleri arasındadır. Diğer nedenler arasında hipofiz tümörleri, hipofizektomi ve yüksek dozda hipofiz/ tüm beyin radyasyonu yer alır.

Beyin tümörleri ve uzun süreli eksojen steroid kullanımının aniden kesilmesi, tersiyer adrenal yetmezliğe neden olabilir.

Adrenal yetmezliğin diğer formları genellikle enfeksiyöz ajanların neden olduğu yıkım veya metastatik malign hücrelerin infiltrasyonu ile ilişkilidir. Hemorajik enfarktüs, belirli organizmalara sekonder gelişen sepsis (neisseria türleri, tüberküloz, mantar enfeksiyonları, streptococcus ve staphylococcus türleri gibi) veya adrenal ven trombozu nedeniyle de adrenal yetmezlik görülebilmektedir.

Adrenal yetmezliğe bağlı ölüm genellikle septik şok, hipotansiyon veya kardiyak aritmiler nedeniyle oluşmaktadır (8).

## TIBBİ ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Adrenal yetmezliği olan hastalar genellikle hipotansiyon, bilinç bozukluğu, iştahsızlık, kusma, kilo kaybı, yorgunluk ve tekrarlayan karın ağrısı ile başvururlar. Üreme sistemine yönelik şikayetler tipik olarak kadınlarda görülür (amenore, libido kaybı, koltuk altı ve pubik kıllarda azalma). Azalmış aldosteron fonksiyonundan kaynaklanan volüm azalmasına bağlı yetmezliği olan hastalarda tuza aşerme ve ortostatik hipotansiyon sık görülür. Özellikle kronik adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda eksojen kortikosterid kullanım öyküsünün sorgulanması tanıda önemli yere sahiptir.

Hastalarda zayıf cilt turgoru ve artmış cilt pigmentasyonu görülebilir. Hastalar nöropsikiyatrik şikayet/ bulgu ve belirtiler da gösterebilir. Cilt atrofisi, stria, yaygın ödem, obezite, kas erimesi ve nöropsikiyatrik şikayet/ bulgu ve belirtiler gibi Cushing sendromu belirtileri saptanabilir.

Hastaların yarısından fazlası, önceden hipotansiyon öyküsü olmaksızın şok tablosu geliştirebilir. Hipotansiyon, herhangi bir adrenal yetmezlik formunda olabilir. Ateş, herhangi bir adrenal yetmezlik formunda gelişebilmesine rağmen; enfeksiyöz etiyoloji araştırılması için bir nedendir (9).

Özetle; primer adrenal yetmezlik tablosu; azalmış kortizol, aldosteron ve seks hormonları şikayet/ bulgu ve belirtiları ve artmış ACTH düzeyi ile kendini gösterirken, sekonder adrenal yetmezlik azalmış kortizol şikayet/ bulgu ve belirtiları ile kliniğe yansır. Aldosteron eksikliği şikayet/ bulgu ve belirtiları arasında dehidratasyon, senkop, tuz aşermesi ve hipotansiyon (genellikle ortostatik) bulunurken, kortizol eksikliği şikayet/ bulgu ve belirtiları arasında kilo kaybı, letarji, halsizlik, bilinç durumu değişiklikleri ve anoreksiya, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi GİS şikayet/ bulgu ve belirtiları yer alır. Gonadokortikoid eksikliği şikayet/ bulgu ve belirtiları özellikle kadınlarda azalmış aksiller ve pubik kıllanma ile libido kaybı şeklindedir (5).

## **ADRENAL KRİZ**

Adrenal kriz, hayatı tehdit eden ve yetersiz kortizol seviyesi ile karakterize bir durumdur. Hipotalamus- hipofiz bezi aksından, adrenal bezlerin akut yıkımından ya da primer ve sekonder yetmezlik tablosunda akut stresörlerden kaynaklanabilir. Stres faktörleri içerisinde akut enfeksiyon (özellikle GİS enfeksiyonu), cerrahi, aşırı fiziksel aktivite, akut şiddetli yaralanma, yanıklar ve kronik kortizon replasmanının kesilmesi yer alır. Enfeksiyonlar en yaygın sebepler arasındadır.

Akut adrenal kriz, vazopressör yanıtı şiddetli hipotansiyon ile karakterizedir. Diğer şikayet/ bulgu ve belirtiler içerisinde; karın ağrısı, bulantı ve kusma vardır ve bu tablo akut batın tablosunu taklit edebilir. Bilinç değişiklikleri görülebilir. Glukokortikoid kullanan ve açıklanamayan hipotansiyonu olan hastalarda adrenal kriz düşünülmelidir. HIV + hastalar, tüberküloz, otoimmün hastalık öyküsü olanlar, kronik yorgunluk tarifleyen ve hiperpigmentasyonu olan hastalarda da adrenal kriz dışlanmalıdır (5).

## **LABORATUVAR ÇALIŞMALARI VE GÖRÜNTÜLEME**

Hastalardan hipoglisemi açısından yatak başı glukoz ölçümü, tam kan sayımı, serum elektrolit ve kalsiyum düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, EKG ve idrar tahlili istenmelidir. Acil servis başvurularında serum kortizol düzeyi ve ACTH seviyesi belirlemek mümkün değildir ancak ayırıcı tanıda önemli yere sahiptir. Yüksek ACTH seviyesi primer adrenal yetmezlikte görülür ancak sekonder yetmezlikte ACTH seviyesi düşüktür.

Primer adrenal yetmezlik tipik olarak azalmış aldosteron seviyesine bağlı hiperkalemi, hiponatremi ve hipoglisemi ile karakterizedir. Azalmış aldosteron ve kortizol seviyesi, ADH salımında artışa neden olarak hiponatremiye neden olur.

Sekonder adrenal yetmezlikte, aldosteronun renal sodyum geri emilimine neden olması sonucunda hipernatremi veya su retansiyonuna bağlı hiponatremi görülebilir.

Hem primer hem de sekonder yetmezlikte kortizol seviyesinin azlığı, hipotansiyon ve hipoglisemi oluşturabilir. Hipovolemi ve hipotansiyona bağlı gelişen doku hipoksisine sekonder hafif metabolik asidoz görülebilir (5).

Potasyum metabolizması değişikliklerine bağlı EKG değişiklikleri görülebilir.

Kronik primer adrenal yetmezliklerde en sık görülen laboratuvar bulguları; anemi, hiponatremi ve hiperkalemidir.

Ek tetkikler, altta yatan nedene göre belirlenir (enfeksiyon odağı veya SSS patolojisi araştırılması gibi). Akciğer grafisi pnömoni ya da tüberkülozu, abdominal tomografi adrenal bez patolojilerini, beyin tomografisi veya MR görüntülemesi de sekonder adrenal yetmezlik nedenlerinden olan SSS patolojilerini gösterebilir.

## **TEDAVİ**

Primer adrenal yetmezlikte amaç, hastanın ömür boyu eksik hormonlarının yerine konmasıdır ve bu tedavi glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonlarının günlük replasmanını gerektirir. Mineralokortikoid replasmanı için fludrokortizon gibi oral ve sentetik bir mineralokortikoid ilaç verilebilir. İlaç dozları kişiye spesifik, tansiyon ve sıvı dengesini ayarlayacak şekilde düzenlenir. Kadınlar için androjen replasmanı da düzenlenmelidir.

Sekonder adrenal yetmezlikte, kortizol eksikliği ön planda olduğu için, sadece glukokortikoid replasmanı gereklidir. Verilmesi gereken doz günlük 20 mg oral hidrokortizon veya prednizolon eşdeğeridir. Deksametazon; Cushingoid yan etkileri fazla ve doz titrasyonu da zor olduğu için idame tedavide kullanılmaz.

Kronik steroid kullanımı olan hastaların stres dönemlerindeki tipik stres dozu, günlük glukokortikoid idame dozunun üç katıdır. Mineralokortikoid dozu genellikle aynı kalmaktadır. Daha fazla öneri için endokrinoloji konsültasyonu yardımcı olabilir (5).

## **ADRENAL KRİZ TEDAVİSİ**

Adrenal kriz şüphesinde tedavi derhal başlanmalıdır çünkü hastaların klinik seyri tedavinin başlama hızı ile ilişkilidir. Tedavinin temelinde hastanın stabilizasyonu, iv hidrasyon, steroidlerin erken sürece verilmesi yatar. Hipoglisemik hastalarda dekstroz içeren sıvıların verilmesi önemlidir.

1. Hipotansif hastalarda iv sıvı replasmanı hızlıca başlanmalıdır. Hastalar eğer hipoglisemik ise dekstroz içeren salin kullanılmalıdır (%5 dekstroz + normal salin).
2. Steroid verilmelidir.
  - Hidrokortizon 100 mg iv bolus verilebilir. Hem adrenal kriz hem de yetmezlik durumunda tercih edilebilir. Glukokortikoid etki ile birlikte mineralokortikoid etki de sağlar. Damar yolu sağlanamayan hastalarda 100 mg im olarak uygulanabilir. Takibinde 200 mg/24 saat iv infüzyon veya her 6 saatte bir 100 mg iv uygulanabilir.
  - Hidrokortizon yerine deksametazon 4 mg iv bolus verilebilir. Deksametazon verilen hastalarda, deksametazonun mineralokortikoid etkisi olmadığı için tedaviye 100 mcg/gün fludrokortizon eklenmelidir.
3. Hastanın havayolu, solunum ve dolaşımı korunarak hasta stabilize edilmelidir. Bilinç değişikliği olan hastalarda, glikoz, tiamin ve naloksan uygulaması düşünülmelidir. Elektrolit bozuklukları tedavi edilmelidir.



4. Agresif sıvı resusitasyonuna yanıt vermeyen hastalarda, steroid uygulamasından sonra vazopressör uygulanmalıdır (norepinefrin, dopamin veya fenilefrin).
5. Altta yatan nedene yönelik araştırma yapılmalıdır (enfeksiyon, sepsis, adrenal kanama, SSS anormalliği gibi).
6. Hastaların yatışının ve ömür boyu tedavilerinin gerekebileceği durumlarda, endokrinoloji görüşü alınması önemlidir. Adrenal kriz tanısı konan hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi önemlidir (5).

## ÖZEL HASTA GRUPLARI

Kronik steroid kullanımı, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksını inhibe eder. Dolayısıyla kronik steroid kullanımı olan hastalarda, akut hastalık gelişirse, adrenal yetmezlik akla gelmelidir. Topikal, intranazal, inhaler ve rektal yolla steroid kullanımı hipotalamus-hipofiz-adrenal bez yolağını baskılamaz.

Primer adrenal yetmezliği olan gebelerin çoğu sağlıklı bir gebelik ve doğum geçirebilir. Üçüncü trimesterde glukokortikoid dozunun ayarlanması gerekebilir. Doğum sırasında 100 mg iv hidrokortizon bolus verilmelidir.

Septik hastalarda, iv hidrasyon ve vazopressör desteğiyle hemodinamik stabilite sağlanıyorsa hidrokortizon uygulaması gerekli değildir. Eğer hemodinamik stabilizasyon sağlanamıyorsa, günde 200 mg iv hidrokortizon önerilir.

Hızlı seri indüksiyonda kullanılan etomidat, adrenal kortizol sentezini baskılar. Önceki çalışmalar, etomidatın adrenokortikal baskılanma üzerindeki etkisini değerlendirse de; çalışmaların hiçbiri ölüm üzerindeki etkisini belirlemek adına güçlü değildir. Sepsisli hastalarda tek doz etomidat ölüm yi artırmaz (5).

## KAYNAKLAR

1. Huecker M.R, Bhutta B.S, Dominique E. Adrenal insufficiency. Part of book in: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment Clin Chem Lab Med 2019 Jul 26;57(8):1125-1135
3. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis J Pediatr 2019 Apr;207:136-142.e5.
4. Kang TS, Choi HY, Park SH. Adrenal Insufficiency in a Patient with Acute Myocardial Infarction Plus Shock Korean Circ J 2018 Dec;48(12):1163-1164
5. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9th Edition, Stephen Thomas, 2019:1457-60.
6. Alexandraki KI, Sanpawithayakul K, Grossman A. Adrenal Insufficiency. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhartiariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trenc DL, Wilson DP, editors Endotext [Internet] MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): 2022.
7. Kara C, Ucaktürk A, Aydin OF, Aydin M. Adverse effect of phenytoin on glucocorticoid replacement in a child with adrenal insufficiency J Pediatr Endocrinol Metab 2010 Sep;23(9):963-6.
8. Ventura Spagnolo E, Mondello C, Rocuzzo S, Stassi C, Cardia L, Grieco A, Raffino C. A unique fatal case of Waterhouse-Friderichsen syndrome caused by Proteus mirabilis in an immunocompetent subject: Case report and literature analysis Medicine (Baltimore) 2019 Aug;98(34):e16664
9. Harbeck B, Lehnert H. [Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency] Dtsch Med Wochenschr 2018 Aug;143(17):1242-1249