

Addison hastalığı ve akut adrenal kriz

Genel bilgiler

Adrenal bezlerden yeterli glukokortikoid salgılanamaması ile oluşan klinik duruma adrenal yetmezlik adı verilir. Adrenal yetmezlik adrenal bezlerin bilateral harabiyetine bağlı olduğunda primer adrenal yetmezlik, hipofizden ACTH salgılanmasının yetersiz olmasına bağlı olarak oluşmasına ise sekonder adrenal yetmezlik adı verilir. 1800'lü yıllarda Thomas Addison'un bu hastalığın klinik bulgularını ayrıntılı bir şekilde tarif etmesi ve hastalarda adrenal patolojileri göstermesine bağlı olarak primer adrenal yetmezlik Addison hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Sekonder adrenal yetmezliğin primer adrenal yetmezlikten en önemli farkı renin anjiyotensin aldosteron aksının salim olması nedeni ile mineralokortikoid salgılanmasının bozulmamış olmasıdır.

Primer adrenal yetmezlik toplumda nadir görülen bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar 100 000 nüfusta 5-10 vakanın olduğunu göstermiştir. Tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalıktır. Addison hastalığı tanımlanmasından ancak yaklaşık 100 yıl sonra glukokortikoidler ile tedavi edilebilir hale gelmiştir. Glukokortikoid replasmanı öncesi hastaların sürvisi çok kısa iken günümüzde etkin olarak tedavi edilmekte, bazı mortalite ve morbidite risklerine rağmen hastalar sağlıklı bir yaşam sürdürmektedirler.

Etyoloji

Primer adrenal yetmezliğin en sık sebebi otoimmüniteye bağlı olarak adrenal bezin fonksiyon kaybetmesidir. Gelişmiş toplumlarda % 90'dan fazla hastada etyolojinin otoimmünite olduğu görülmektedir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda tüberküloz en sık sebep idi. Günümüzde tüberküloza bağlı adrenal yetmezlik çok nadir görülmektedir. Yine de tüberküloz eradikasyonu yeterince yapılamamış ülkelerde tüberküloz halen adrenal yetmezlikte önemli bir sebep olabilmektedir. Bunlar dışında da çok sayıda patoloji primer adrenal yetmezliğe yol açabilir. Adrenal bezlere bilateral metataz yapan kanserler, adrenal bezlerin içine bilateral kanamalara bağlı adrenal yetmezlik son yıllarda daha sık görülebilen nedenlerdendir.

Primer adrenal yetmezlik nedenleri

- Otoimmünite
- Tüberküloz
- Metaztatik karsinoma
- İlaçlar
 - Ketakonazol, metirapon, aminoglutetimid, mitotan, etomidate
- Enfeksiyonlar
 - Meningokok, mantar, pseudomonas auregenosa
- Kanama
 - Antikoagülan tedavi, kanama diyatezi
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenolökodistrofi
- Bilateral adrenalektomi

Bulgular

Adrenal yetmezlikte semptomlar kortizol hormonu salgılanma yetersizliğinin şiddetine göre değişir. En sık sebep olan otoimmüniteye bağlı adrenal yetmezlikte harabiyet yavaş ilerleyen bir harabiyettir. Bu nedenle başlangıçta belli oranda kortizol salgılaması vardır, semptomlar sadece kortizol gereksiniminin arttığı dönemlerde ortaya çıkar. Uzun dönemde semptomların şiddetlendiği ve hastanın yaşamını tehdit edecek boyuta ulaştığı görülür. Bilateral kanama gibi durumlarda ise aniden gelişen şiddetli adrenal yetmezlik gözlenir. Bu hastalar hiçbir ön semptom olmadan akut adrenal kriz tablosuna girerler.

Adrenal yetmezliğe bağlı semptomlar esas olarak sıvı ve elektrolit dengesizliklerine bağlıdır. Başlangıç semptomları genellikle nonspesifiktir. Hastalar halsizlikten, çabuk yorulmadan, iştahsızlıktan, bulantı kusma gibi semptomlardan yakınır. Kortizol sekresyonu azaldıkça baş dönmesi, tansiyon düşüklüğü, adet düzensizliği, kilo kaybı görülür. Primer adrenal yetmezlikli hastaların en göze çarpan semptomu hiperpigmentasyondur. Kortizol eksikliğine bağlı olarak negatif feed back etki ortadan kalktığı için plazma ACTH düzeyi çok artar. ACTH artışı ile birlikte melanosit uyaran hormon (MSH) etkinliğinin artması sonucu hiperpigmentasyon görülür. Özellikle güneş gören yüz ve kollarda, tipik olarak dudak, gingiva ve ağız içi mukozasında alanlar halinde hiperpigmentasyon görülür. Hastaya tanı konamazsa ve tedavisi başlanamazsa daha sonraki günlerde dehidratasyon, hipotansiyon, hipoglisemi semptomları ile birlikte genel durumun bozulması ile hiovolemik şoka girebilirler.

Primer adrenal yetmezliğin tipik laboratuvar bulgusu hiponatremi ve hiperkalemidir. Hastalarda her iki elektrolit bozukluğunun bir arada olması oldukça tipik olmakla birlikte sadece hiponatremi veya sadece hiperpotasemi nadir değildir. Hipoglisemi daha çok çocukluk yaş gurubunda görülür. Hastalığın ileri evrelerinde hiperkalsemi, azotemi, anemi, eozinofili saptanabilir. Bu tür elektrolit bozuklukları ile karşılaşılması durumuna adrenal yetmezlik olasılığı akla getirilmelidir.

Primer adrenal yetmezlikte semptomlar

- Halsizlik, abuk yorulma
- Anoreksi
- Bulantı, kusma
- Karın ağrısı
- Kabızlık, ishal
- Kilo kaybı
- Tuz yeme isteęi
- Hiperpigmentasyon
- Baş dönmesi (ortostatik)
- Açıklanamayan ateř
- Adet düzensizliği
- Kas güçsüzlüęü
- Hipoglisemi belirtileri
- Dehidratasyon
- Hipotansiyon
- řok

Tanı

Yavaş seyirli gelişen adrenal yetmezlik durumunda hastaların uzun süredir var olan, semptomların şiddeti epizotlar halinde değişen yakınmalar ile hekime başvururlar. Çok farklı tanımlar ile tedavileri düzenlenmiş olsa da yakınmaları giderek arttığı görülür. Hiperpigmentasyon en çarpıcı bulgu olabilir. Nadir bir hastalık olması nedeni ile adrenal yetmezlik olasılığı hekimlerin aklına kolay gelmeyebilir. Klinik şüphne durumunda tanıya yönelik testler istenmelidir. Bazı hastalar ise akut adrenal kriz ile acile başvurabilirler. Bu hastalarda genellikle uzun zamandır var olan yakınmalar olmasına rağmen ya hekime başvurmuşlardır, ya da tanı konamamıştır. Akut adrenal kriz olasılığı olan bir hastada kan numunesi alındıktan sonra tedavinin gecikmemesi için sonuç beklenmeden adrenal yetmezlik tedavisi başlanmalı, daha sonra sonuçlara göre tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Primer adrenal yetmezlik tanısı için altın standart yöntem ACTH uyarı testidir. Egzojen verilen sentetik ACTH ile serum kortizol seviyesinin istenilen seviyeye ulaşması beklenir. Synactenin 250 ug iv/im enjeksiyonundan 30 ve 60 dakika sonra alınan kan örneklerinde kortizol seviyesi 18 ug/dL üzerine çıkmıyorsa adrenal yetmezlik tanısı konur. Bu test tanı için altın standart olmakla birlikte sabah saatlerinde alınan serum kortizolün çok düşük bulunması ile birlikte plazma ACTH seviyesinin normalin çok üzerinde olması durumunda da primer adrenal yetmezlik tanısının yüksek hassasiyetle konulabileceğini gösteren yeterli yayın bulunmaktadır. Sabah serum kortizol seviyesi 3 ug/dL altında iken plazma ACTH seviyesi normalin üst sınırının 2-3 kat daha üzerinde ise adrenal yetmezlik tanısı konur.

Ayırıcı tanı

Adrenal yetmezlik tanısı konulan bir hastada bir taraftan tedavisi gecikilmeden başlanmalı bir taraftan da etyolojisi araştırılmalıdır. Etiyolojiye yönelik olarak öncelikle yapılması gereken tetkik serum ACTH seviyesinin ölçülmesidir. Primer adrenal yetmezlikte plazma ACTH seviyesi çok yüksek iken sekonder adrenal yetmezlikte düşük veya normal sınırlarda bulunur. Plazma ACTH ölçümü adrenal yetmezliğin adrenal kaynaklı mı, hipofizer kaynaklı mı olduğunu göstermesi bakımından hassas bir laboratuvar tetkikidir. Primer sekonder ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra adrenal veya hipofizer patolojiler ayırıldırmaya çalışılmalıdır.

Primer adrenal yetmezlik tanısı konulan bir hastada anamnez ve fizik muayene bulguları ile belirgin bir etyolojik sebep yok ise en sık görülen sebep olarak önce otoimmünite araştırılmalıdır. Son yıllarda otoimmün adrenal yetmezlik tanısı için sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek 21-hidroksilaz antikoru ölçümü yöntemleri geliştirilmiştir. Otoimmünite saptanamayan olgularda adrenal görüntüleme adrenal yetmezliğin etyolojik tanısında çok yararlı olabilir. Çocukluk döneminde adrenal yetmezlik sebebi sıklıkla konjenital adrenal hiperplazi olduğu için uygun testler ile tanıya yönelik araştırma yapılmalıdır.

Akut adrenal kriz tedavisi

Adrenal yetmezlik tedavisini akut adrenal kriz tedavisi ve kronik adrenal bez hormonlarının replasman tedavisi olarak 2 başlıkta toplamak gerekir. Akut adrenal kriz durumunda hastaya hızla müdahale edilmeli ve yaşamsal fonksiyonları desteklenmelidir. Akut adrenal yetmezlik açısından yapılması gereken en öncelikli destek sıvı eksiğinin giderilmesidir. Erişkin akut adrenal krizdeki hastalarda ortalama 4-6 L kadar sıvı açığı vardır. Bu amaçla ilk saatte 1000 ml gidecek şekilde % 0.9 NaCl damar yolundan infüzyonuna başlanır. Hipoglisemi riski nedeni ile beraberinde saatte 100 ml hızla gidecek şekilde % 10 dextroz infüzyonuna başlamak uygun olur. İlk saatten sonraki saatlerde sıvı infüzyon hızı hastanın aldığı çıkardığı takibine, renal fonksiyonlarına, kardiyak yetmezlik bulgularının olup olmamasına göre dinamik olarak karar verilmelidir.

Akut adrenal krizdeki diğer en önemli tedavi başlığı glukokortikoid replasmanıdır. Tercih edilen glukokortikoid hidrokortizondur. İntravenöz olarak 100 mg hidrokortizon hemen uygulanmalıdır. Daha sonraki saatlerde 6 saat aralıklarla 50 mg hidrokortizon iv puşe veya 200 mg hidrokortizon 24 saatte gidecek şekilde uygulanır. Akut adrenal kriz durumundaki hastada ilk 24 saatte kullanılan bu yüksek doz tedavi ertesi gün hastanın klinik bulgularına göre azaltılır. Parenteral hidrokortizon bulunamadığı durumlarda eşdeğeri dozlarda metil prednizolon veya dexametazon kullanılabilir.

Kronik adrenal yetmezlik tedavisi

Primer adrenal yetmezliğin kronik tedavisinde glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesi olan hormon replasmanı yapılması gerekir. Glukokortikoid replasmanı için farklı sentetik glukokortikoidler kullanılabilir. En sık kısa etkili glukokortikoid olan hidrokortizon tercih edilir. Kısa etkili glukokortikoid kullanılarak kortizolün fizyolojik günlük diüurnal ritmi taklit edilmeye çalışılır. Uzun etkili glukokortikoidler kullanıldığında gün içerisinde yüksek kortizol gereksinimi olduğu saatlerde yetersizlik, düşük kortizol gereksinimi olduğu saatlerde fazlalık olasılığı daha yüksek olur. En çok sabah 10 mg, öğle

5 mg ve akşam 5 mg hidrokortizon tercih edilir. Bu dozdan daha az veya çok gereken hastalar olabilmektedir. Glukokortikoid yetersiz olduğunda adrenal yetmezlik bulguları ve adrenal kriz riski oluşur. Glukokortikoid fazla verildiğinde ise uzun dönemde hastada Cushing sendromu bulguları ve metabolik sendrom komponentleri gözlenir.

Mineralokortikoid eksikliğini gidermek için fludrokortizon tercih edilir. Kullanılan doz genellikle 0.05-0.2 mg/gündür. Sekonder adrenal yetmezlikte mineralokortikoid replasmanına gereksinim yoktur. Primer adrenal yetmezlikli bazı hastalarda sadece glukokortikoid replasmanı yeterli olup, mineralokortikoid replasmanına gerek olmayabilir. Mineralokortikoid replasmanı yaparken de yetersizlik ve fazlalık bulgularına çok dikkat edilmesi gerekir. Yetersizlik durumunda halsizlik, kas ağrısı, hipotansif belirtiler, hiponatremi, hiperpotasemi gözlenebilir. Mineralokortikoid hastanın gereksiniminden fazla verildiği durumlarda ise ödem, hipertansiyon, hipopotasemi görülebilir.

Adrenal krizin önlenmesi

Primer adrenal yetmezlik hasta izlemi yapan hekimin temel amaçlarından birisi hastanın akut adrenal krize girmesini önlemek olmalıdır. Hasta ideal koşullarda tedavi edilmiş olsa bile adrenal krize girebilir. Bunun en önemli sebebi glukokortikoid replasmanının her zaman sabit olmamasıdır. Bazı durumlarda hastaların günlük gereksinimi birkaç kat artabilir. Bu günlerde glukokortikoid dozu uygun şekilde artırılmaz ise hasta aniden akut adrenal krize girebilir. Buna karşın hastaların adrenal krize girme olasılığını azaltmak amacı ile sürekli yüksek doz glukokortikoid verilmesi hastada Cushing sendromuna yol açar. Bu nedenle glukokortikoid gereksinimi arttığı günlerin tespit edilmesi ve o günlerde uygun doz değişikliği yapılması gerekir.

Fizyolojik stres durumlarında stresin şiddetine göre glukokortikoid gereksinimi değişir. Minör stres durumlarında gereksinim 2-3 kat artarken, şiddetli stres durumlarında gereksinim 5-10 kat artabilir. Majör stres durumlarında uygun görülen dozda glukokortikoid replasmanı hekimler tarafından yapılmalıdır. Herkesin yaşamında sıkça karşılaştığı minör stres durumlarında ise hastaların sağlık kuruluşuna başvurmaları beklenmez. Hastalar bu konuda eğitilip gerekli doz değişikliğini kendilerinin yapması önerilir. Üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları, diş çekimi, kesi, düşme gibi minör travmalar, ishal, bulantı, kusma durumları gibi pek çok durum minör stres olarak kabul edilir. Bu günler içerisinde hastanın kullandığı glukokortikoid dozunu 2-3 kat artırması önerilir. Buna rağmen adrenal yetmezlik semptomları kontrol altına alınamıyorsa gecikmeden sağlık kuruluşuna başvurusu önerilir. Kaza, travma gibi nedenlerle şuur kaybı durumlarında gecikilmeden tedavisine başlanması için hastalık durumlarını bildirir kolye, künye veya kart taşımalarıdır.

Minör fizyolojik stres durumları

- Basit enfeksiyonlar
 - Minör travmalar
 - Diş çekimi
 - İshal
 - Bulantı-kusma durumları
 - Aşırı terleme
 - Yoğun spor
 - Yoğun mental stres
 - Endoskopi/lavman
-

Primer Adrenal Yetmezlik ile ilgili yanlışlar

- Adrenal yetmezlikli hastalarda bulantı kusma nadir görülen semptomlardandır. **YANLIŞ**
- Hiperpigmentasyon sekonder adrenal yetmezlikte sıklıkla beklenen bir bulgudur. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik toplumda yaklaşık % 1 sıklıkta görülen bir hastalıktır. **YANLIŞ**
- Sekonder adrenal yetmezlikle hipoglisemi beklenmez. **YANLIŞ**
- Adrenokortikotropin eksikliğinde hem kortizol hem de aldosteron salınımını azalır. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik çok sıklıkla akut gelişen bir klinik durumdur. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik hipertansiyona yol açabilir. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik kilo artışına yol açabilir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlikte hipopotasemi görülür. **YANLIŞ**
- Hipernatremi adrenal yetmezliğin tipik semptomlarındanındır. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlikli hastalarda hipoglisemi hemen her zaman saptanan bir bulgudur. **YANLIŞ**
- Adrenal beze tek taraflı metataz yapmış kanser durumlarında adrenal yetmezlik olasılığı yüksektir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlik tanısı konulan bir hastada etyolojik tanı için ilk olarak serum kortizol ölçümü yapılmalıdır. **YANLIŞ**
- Sekonder adrenal yetmezliğinde serum ACTH seviyesi çok yüksek saptanır. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezliğin en sık etyolojik sebebi enfeksiyonlardır. **YANLIŞ**

- Yenidoğan döneminde en sık adrenal yetmezlik nedeni adrenolökodistrofidir. **YANLIŞ**
- Adrenal neoplaziler sıklıkla primer adrenal yetmezliğe sebep olurlar. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik nadiren otoimmüniteye bağlı gelişir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlik tanısı konulan hastaya etyolojik tanı için ilk önce adrenal görüntüleme yapılmalıdır. **YANLIŞ**
- Adrenal bezin görüntülenmesinde adrenal sintigrafi sık kullanılmaktadır. **YANLIŞ**
- Otoimmüniteye bağlı olduğu düşünülen primer adrenal yetmezlik durumlarında bakılabilecek otoantikör tetkik henüz geliştirilememiştir. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlikte sürvi oldukça kısadır. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlikte en sık ölüm sebebi akut adrenal krizdir. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlikte glukokortikoid ile birlikte mineralokortikoid vermeye gerek yoktur. **YANLIŞ**
- Primer adrenal yetmezlik tedavisinde glukokortikoid replasmanına kontrollü olarak ara verilmesi gerekir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlikli hastalar glukokortikoid ilacını gece yatmadan önce almaları önerilir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlikli hastalarda uzun etkili glukokortikoidler daha çok tercih edilir. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlik tanısı ile izlemde olan hastada glukokortikoid dozu serum kortizol ölçümüne göre ayarlanır. **YANLIŞ**
- Addison hastası glukokortikoid dozunu hekime danışmadan kendisi arttırmamalıdır. **YANLIŞ**
- Enfeksiyon durumlarında adrenal yetmezlikli hastalar kullandıkları glukokortikoidlere ara vermelidirler. **YANLIŞ**

- Primer adrenal yetmezlikli hastaların izleminde ACTH seviyesi çok hassas olarak glukokortikoid gereksinimini belirler. **YANLIŞ**
- Acile başvuruş bir hastada akut adrenal kriz düşünörecektipik klinik tablo karın ağrısı ve ateştir. **YANLIŞ**
- Akut adrenal kriz durumundaki hastada bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar beklenmez. **YANLIŞ**
- Akut adrenal krizdeki hastalarda dopamin gibi vazopressör ajanlar verilirse hipertansif yanıt görülür. **YANLIŞ**
- Adrenal yetmezlikli hastalar nadiren akut adrenal kriz klinik tablosu sonrası tanı alırlar. **YANLIŞ**
- Akut adrenal krizdeki hastaya glukokortikoid verildikten 2-3 saat sonra sıvı tedavisine başlanmalıdır. **YANLIŞ**
- Akut adrenal kriz durumundaki hastalarda hidrasyon potasyum içeren sıvılarla sağlanmalıdır. **YANLIŞ**
- Akut adrenal kriz durumunda glukoz içeren sıvılar verilmemelidir. **YANLIŞ**
- Akut adrenal kriz durumunda verilecek sıvı hızı oldukça yavaş olmalıdır. **YANLIŞ**
- Akut adrenal krizdeki hastaya hemen parenteral mineralokortikoid verilmelidir. **YANLIŞ**
- Akut adrenal krizdeki hastaya günlük gereksinim glukokortikoid (20-25 mg hidrokortizon) hemen, parenteral verilmelidir. **YANLIŞ**