

Subklinik adrenal yetmezlik

Dr. Erdinç Ertürk

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Tanım - tarihçe

Adrenokortikal yetmezlik adrenal korteksten salınan glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin ve androjenlerin yeterli salınmaması ile oluşan klinik tablodur. salınımında yetersizlik olduğunda ortaya çıkan değişik klinik özellikler gösteren klinik durumdur. Adrenal yetmezlik çok eski yıllardan beri bilinen hastalıklardan biridir. 1855 yılında Thomas Addison yayınladığı 11 olguluk seride hastalığın kliniğini çok iyi tarif etmiş ve postmortem incelemesinde bu hastaların sürrenal bezlerinde patolojileri tanımlamıştır. 11 olgunun 6'sında adrenal tüberküloz, 3'ünde adrenal malignite, 1'inde adrenal hemoraji ve 1'inde adrenal atrofi saptamıştır. Uzun yıllar öncesinde tanımlanmış bir hastalık olmasına karşın tedavide kullanılacak kortizon ancak 1949 yılında sentez edilebilmiştir. Tedavisi tanımlandıktan ancak yaklaşık 100 yıl sonra mümkün olsa da, günümüzde adrenokortikal yetmezlikli hastalar çok başarılı bir şekilde tanısı konabilmekte ve tedavi edilebilmektedir. Toplumda çok sık görülen bir hastalık olmamasına karşın belirgin klinik tablosu ve kolay tanı kriterleri nedeni ile erken tanı konarak yıllarca çok iyi yaşam kalitesi ile takip edilmektedir.

Klinik

Hastalık akut ve kronik olmak üzere 2 farklı klinik özellik göstermektedir. Akut tablo hastanın glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak gelişen hipotansiyon ve akut dolaşım yetersizliği ile seyreden acil bir durumdur. Her iki adrenal beze olan akut kanamalar, septisemiye bağlı veya metaztaza bağlı akut adrenal yetmezliklere bağlı akut olarak gelişebilmektedir. Akut adrenal kriz daha sıklıkla tanı almadığı için tedavi altında olmayan veya daha önce tanı almış ve tedavi altında olan kronik adrenal yetmezlikli hastanın herhangi bir strese bağlı olarak artmış olan glukokortikoid gereksiniminin karşılanamamasına bağlı olarak gelişir.

Kronik adrenal yetmezlik halsizlik, çabuk yorulma, güç kaybı, iştah azalması, baş dönmesi, tuzlu yeme isteği, kilo kaybı, bulantı, kusma, kas ağrıları gibi oldukça zengin bir kliniğe sahiptir. Hemodinamik değişikliklere yol açan bariz klinik tablo ile karşımıza gelebileceği gibi, klinik belirtileri fark edilemeyen ve ancak

stres durumlarında belirti verecek şekilde de karşılaşılabılır. Adrenal bez patolojilerinde karşılaşılan primer adrenal yetmezlikte hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid eksikliği söz konusu iken, hipofiz veya hipotalamus patolojilerinde karşılaşılan sekonder adrenal yetmezlikte renin angiotensin sistem salım olduğundan mineralokortikoid eksikliği görülmez. Buna bağlı olarak sekonder adrenal yetmezlikte sıvı-elektrolit dengesi bozukluğuna bağlı belirtiler daha azdır. Primer ve sekonder adrenal yetmezlik arasındaki en belirgin fark ise primerde artmış olan ACTH salınımına bağlı hiperpigmentasyon varken, sekonder adrenal yetmezlikte ACTH eksikliği söz konusu olduğundan görülmez. Androjen eksikliği belirtileri ise sadece kadınlarda görülebilir ve hem primer hem de sekonder AY te görülür. Kadınlarda aksiller ve pubik kıllarda azalmaya, libido kaybına yol açabilir.

Laboratuvar

Laboratuvar olarak hiponatremi, hiperkalemi, hiperkalsemi, hipoglisemi, azotemi, anemi, dehidratasyona bağlı hematokrit yüksekliği, eozinofili, rölatif lenfositoz ile birlikte nötropeni ile karşılaşılabılır. Bu laboratuvar bulguları adrenal yetmezliği tanısı için ipucu olabilecek laboratuvar bulgularıdır ve tanı koydurucu değildirler. Ayrıca pitüiter hastalığa bağlı adrenal yetmezlikte hipotiroidi, hipogonadizm ve diabetes insipidusa bağlı laboratuvar bulguları eşlik edebilir. Klinik şüphe duyulan kişilerde kesin tanı koydurucu laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı

Klinik belirtiler hastalığın şiddetine ve yerleşme hızına göre değişmektedir. Hastaların çoğunda hastalık uzun sürede yavaş yerleştiğinden dolayı klinik tablo uzun süre belirsiz kalabilir ve tanı adrenal krize girmesine dek gecikebilir. Hastalarda çok iyi açıklanamayan halsizlik, yorgunluk, bulantı, kas krampları, artralji, baş dönmesi görülür. Uzun süreli olgularda psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir. Sıklıkla kronik yorgunluk sendromu veya anoreksia nervroza tanısı alabilirler. Sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda hipofiz hastalığına ait öykü veya hipotiroidi, hipogonadizm gibi ACTH dışındaki diğer hipofiz hormonu eksikliklerine bağlı belirtiler olabilir.

Adrenal yetmezlik 2 durumda değerlendirilerek var olup olmadığı araştırılmalıdır. Birincisi adrenal yetmezlik düşündürülen semptomları olan kişilerin değerlendirilmesi, ikincisi ise adrenal yetmezlik riski yüksek olan kişilerin değerlendirilmesidir. Adrenal yetmezliği düşündürülen semptomlar göz önüne alındığında çoğunlukla spesifik olmayan ve sık karşılaşılabilen semptomlar olduğu görülür. Ayrıca hastalığın seyrinin genellikle yavaş gelişip yerleşmesi nedeni ile erken dönemlerde semptomlar belirsiz olabilir. Adrenal yetmezlik riski yüksek olan kişiler ise hastada semptom olmamasına bakılmaksızın adrenal yetmezlik tanısı için araştırma yapılması gereken kişilerdir. Bunun en tipik örneğini uzun süreli glukokortikoid tedavi gören ve glukokortikoid tedavisi kesilen hastalar oluşturur. Bunun dışında hipofizer hastalığı olanlar veya hipofizer cerrahi veya radyoterapi geçirmiş olanlar sayılabilir.

Subklinik adrenal yetmezlik

Klinik belirtileri belirgin olmayan adrenal yetmezlik durumuna subklinik adrenal yetmezlik adı verilmektedir. Preklinik adrenal yetmezlik, latent adrenal yetmezlik veya gizli adrenal yetmezlik olarak da adlandırılmaktadır. Subklinik adrenal yetmezlik ile en sık adrenal yetmezlik sebebi olan otoimmün kaynaklı primer adrenal yetmezlikte karşılaşılabılır. Bu hastalarda genellikle uzun bir prodromal dönem vardır. Poliglandüler yetmezliklerle birlikte olsun veya olmasın otoimmün yetmezlik çeşitli evrelerden geçtiği gösterilmiştir. Hastalar tanı almadan önce uzun sessiz bir preklinik devrelerden geçerler. Bazı gen mutasyonları olan, genetik predispoze yani adrenal yetmezlik potansiyelli hastalar Evre 0 olarak tanımlanmaktadır. Evre 1 de tam olarak tanımlanamamış ama çevresel olduğu düşünülen faktörler aracılığı ile adrenal korteks harabiyeti başlar. Bu dönemde adrenal kortekse karşı çeşitli antikorların varlığı gösterilmiştir. Bunlardan en bilineni adrenal korteks otoantikorları (ACA) / 21 hidroksilaz enzimine karşı olan antikordur. Bunun dışında steroid yapan hücreye karşı (StPC Ab), 17 β -hidroksilaza karşı, P450 yan zinciri kıran enzime karşı antikor varlıkları da gösterilmiştir. Bu dönemde sitotoksik T lenfositler, lenfokinler gibi immünolojik faktörlerin aktive olduğu bilinmektedir. Adrenal korteks harabiyeti ilerledikçe klinik olarak belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Bu harabiyet sırasında önceleri zona glomerulozanın etkilendiği ve buna bağlı belirtilerin ön planda olduğu, zona fascikülatanın ise daha sonra etkilendiği gösterilmiştir. Bu sıralamanın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalarda plazma renin aktivitesinin arttığı, aldosteron seviyesinin normal veya düşük olduğu görülebilir. Bu dönemde araya giren enfeksiyon, cerrahi, travma, hamilelik gibi stres durumlarında adrenal yetmezlik aşikar hale gelebilir. Hastalarda adrenal korteks harabiyeti ilerledikçe öncelikle uyarıya verilen

kortizol yanıtı azalır, daha sonraki aşamalarda da bazal kortizol seviyesinde azalma ile birlikte plazma ACTH seviyesinde artış görülür. Evre 4 de ise klinik belirtileri belirgin olan hastanın kortizol seviyelerinin çok düşük, ACTH seviyesinin çok yüksek olduğu görülür.

Adrenal yetmezlik tanı problemi yaşanan diğer bir grup hasta akut kritik hastalardır. Bu hastalarda subklinik adrenal yetmezlik olarak tanımlanabilir. Akut hastalık sırasında vücudun strese karşı adaptasyonu için kortizol salınımının belirgin olarak artırılması gerekmektedir. Stres dışındaki durumda kortizol salınımı yeterli olan hastalar stres anında gereken artmış ihtiyacı karşılayamadığı durumda adrenal kriz tablosu gelişir. Bu hastalarda akut acil bir durum nedeni ile adrenal kriz tanısı akla gelmeyebilir. Ayrıca akut kritik hastalık durumunda akut hastalığa bağlı olarak da adrenal yetmezlik gelişebileceği gösterilmiştir. Özellikle sepsiste olmak üzere akut kritik hastalarda SSS depresyonu, CRH salınımında azalma veya hipofiz infarktlarına bağlı olarak adrenal yetmezlik gelişebileceği gösterilmiştir. Ayrıca septisemilerde adrenal hemorajiye bağlı, enfeksiyon veya neoplazilerde adrenal doku yetmezliği gelişebilir. Anestezik veya antifungal ajanlara bağlı primer olarak adrenal yetmezlik gelişebileceği unutulmamalıdır.

Subklinik olarak değerlendirilebilecek diğer bir durum sekonder adrenal yetmezliklerdir. Mineralokortikoid yetmezliği olmadığından klinik belirtiler daha silikolabilir. Pitüiter patoloji saptanan hastalar adrenal yetmezlik belirtisi olmasa bile adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır. Ancak sekonder adrenal yetmezliğin en sık sebebi uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen adrenal atrofidir. Uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalar subklinik adrenal yetmezlikte olabilecekleri unutulmamalı ve bu yönleri ile takip altında olmalıdırlar.

Tanı testleri

Adrenal yetmezlik tanısı kortizol salınımının yeterli olmadığı gösterilmesi ile konur. Serum kortizol seviyesi (Compuond F) gün içinde diüurnal ritm nedeni ile değişkenlik gösterir. Normal aralık olarak genellikle sabah için 5-25 $\mu\text{g}/\text{dl}$, (138-690 mmol/L) gece yarısı için 2-14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak verilmektedir. Serum kortizol ölçümü diüurnal ritm dışında çeşitli faktörlerin etkisi ile de farklılıklar göstermektedir. Serumda bakılabilen kortizol genellikle total kortizoldür. Biyolojik aktif olan serbest kortizol ise total kortizolün ancak % 1 ini oluşturur. Östrojen kortizol bağlayıcı globulin üretimini artırırken, nefrotik sendrom, siroz gibi durumlarda kortizol bağlayıcı globulin miktarı azalır. Hidrokortizon, metilprednizolon, ve prednizon kortizol assay'i ile çapraz reaksiyon verdiği unutulmamalıdır. Bu değişkenlikler nedeni ile rasgele yapılan kortizol ölçüm-

lerin tanındaki yeri çok kısıtlıdır. Ayrıca hastalardan beklenen serum kortizol seviyeleri hastaların klinik durumuna göre değişir. Örneğin akut hastalığı olan bir kişide normal sınırlar içinde serum kortizol seviyesinin saptanmış olması kişide yeterli salınımın olduğunu göstermez.

Bazı çekincelerle bazal sabah kortizol ölçümü adrenal yetmezlik tanısında fikir verebilir. Referans aralık olarak sabah kortizol seviyesi 5-25 µg/dl olarak verilse bile adrenal yetmezlik hastaların pek çoğunda 5 µg/dl üzerinde bulunabileceği bilinmektedir. Bazal şartlarda serum kortizol seviyesinin 18 µg/dl üzerinde olması genellikle adrenal yetmezlik tanısından uzaklaştırırken sabah kortizol seviyesinin 3 µg/dl altında bulunması ise büyük olasılıkla adrenal yetmezliği gösterir. Ancak hastada akut hastalık olduğunda beklenen değerler değişir. Kritik hastalığı olanlarda serum kortizol seviyesi 34 µg/dl üzerinde ise adrenal yetmezliği olmadığı, 15 µg/dl altında ise adrenal yetmezliği gösterdiği düşünülebilir. Ancak klinik şüphe belirgin olduğu durumlarda bazal kortizol ölçümü yaparak vakit kaybetmek yerine doğrudan tanı koydurucu testlerin yapılması daha mantıklıdır.

Sabah saat 6:00-8:00 saatleri dışındaki saatlerde kortizol ölçümü adrenal yetmezlik tanısı için genel olarak kullanılmaz. Ancak acil durumlarda adrenal kriz şüpheli kişilerden serum örneği alınabilir ve genellikle örnek alındıktan sonra sonuç beklenmeden tedaviye başlanır. Daha sonra elde edilen sonuca göre tedaviye devam edilmesine karar verilir. Akut hastalarda serum kortizol seviyesi çok geniş ranj içinde olduğunu gösteren yayınlar vardır. Gastrointestinal kanamada 22 µg/dl, respiratuar yetmezlikte 40 µg/dl ve sepsis te 45 µg/dl ortalama bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında rastgele serum kortizol seviyesinin 15 µg/dl altındaki değer saptananlarda adrenal yetmezlik olduğu, yüksek mortalite olduğu ve glukokortikoid tedaviden fayda gördüğü gösterilmiştir.

Bir günlük idrarda kortizol atımının ölçümü adrenal yetmezlik tanısında hassasiyeti oldukça düşük bir laboratuvar yöntemidir. Yanlış negatif ve yanlış pozitif oranları yüksek olduğundan adrenal yetmezlik tanısı için kullanılması önerilmemektedir.

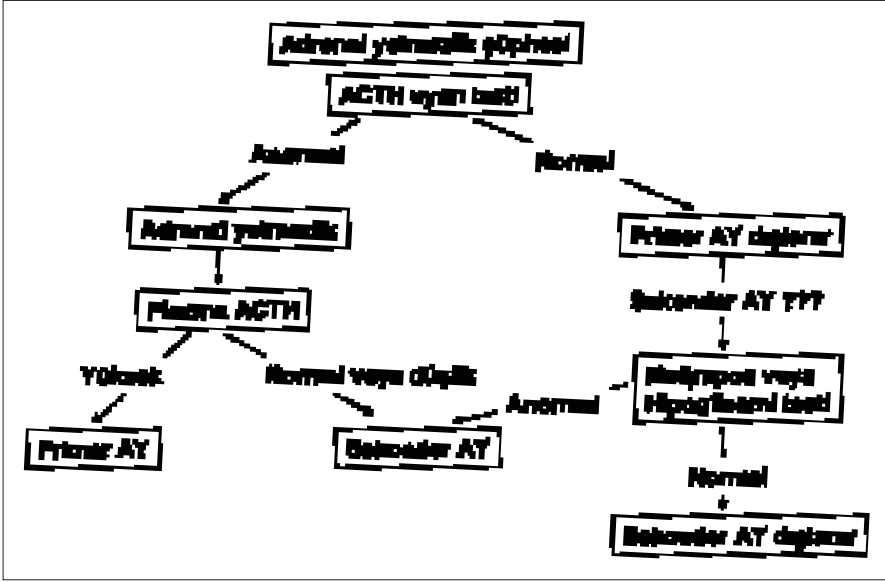
Adrenal yetmezlik tanısı için gold standart test ACTH uyarı testidir. Bu amaçla 250 µg/dl cosyntropin iv uygulanır. 30, 60, ve 90. dakikalarda plazma kortizol düzeyi ölçülür. Herhangi bir değer en az 20 µg/dl üzerinde olması gerektiği adrenal yetmezlik olmadığını gösterir. Bazal seviyeye göre misli artışlar veya artı artışlar kriter olarak uygun olmadığı gösterilmiştir. Cosyntropin'in intramüsküler uygulaması ile de güvenli sonuç alınabileceği gösterilmiştir. Adrenal bezlerin salım olup olmadığını gösteren çok güvenli bir testtir.

ACTH uyarı testine normal yanıtın alınması durumunda primer adrenal yetmezlik ekarte edilmiş olur ancak sekonder adrenal yetmezlik tanısı yeterli hassasiyette ekarte edilmiş olmaz. Uzun süreli sekonder yetmezlik durumlarında ACTH eksikliğine bağlı olarak adrenal bezde atrofi gelişir. Bu durumda ACTH uyarı testine yanıt alınmaz. Ancak ACTH eksikliği erken dönemde ise sekonder adrenal yetmezliğe rağmen ACTH uyarı testine yanıt alınmış olur. Bu nedenle sekonder adrenal yetmezliği tanısı için çok güvenli bir test değildir. Bu amaçla HPA aksın tam çalışıp çalışmadığını gösteren testler yapılmalıdır. Bu amaçla insülin hipoglisemi testi veya metirapon testi uygulanmaktadır.

İnsülin hipoglisemi testinde hastaya kg başına 0.1-0.15 U insülin iv olarak uygulandıktan sonra hastanın hipoglisemiye girmesi beklenir. Sonrasında 0, 30 ve 60 dakikalarda serum kortizol ölçümü yapılır. Semptomatik hipoglisemi (KŞ<40 mg/dl) ile birlikte serum kortizol seviyesinin 20 µg/dl üzerine çıkmaması adrenal yetmezlik olarak adlandırılır. Sekonder adrenal yetmezlik tanısı için gold standart test olarak kabul edilir. Ancak hipoglisemi oluşturulması gerektiğinden dikkatli bir şekilde ve mutlaka hekim kontrolünde yapılmalıdır. Yaşlılarda, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve konvülsiyon hikayesi olanlarda kontrendikedir.

Metirapon testi insülin hipoglisemi testinin kontrendike olduğu durumlarda yapılır. Metirapon 11 betahidroksilazı inhibe ederek 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü inhibe eder. Kortizol yapımı azalacağından ACTH yapımı artar. Bunun sonucunda 11 deoksikortizol yapımı artacaktır. Adrenal yetmezlikli hastalarda ise 11deoksikortizol yapımında artış olmaz. Günümüzde overnight metirapon testi kullanılmaktadır. Saat 24:00 de 30 mg/kg (max 3 g) metirapon bir kerede verilir. Sabah saat 8:00 de serum kortizol ve 11 deoksikortizol ölçümü için kan örneği alınır. 11-deoksikortizol değeri 7 µg/dl üzerindeki değer normal olarak kabul edilir. 11 hidroksilazın yeterli inhibe edildiğinin göstermesi bakımından serum kortizol seviyesinin 5 µg/dl altında olması gerekir. Metirapon testi adrenal krizi indükleyebileceğinden dikkatli olunmalı, bazal kortizol ölçümü yapılmadan metirapon testi yapılmamalıdır.

Hem metirapon testi hem de insülin hipoglisemi testi hasta ve hekim için güçlükler ve riskler taşıdığından sekonder adrenal yetmezliği tanısı için başka kriterler veya başka testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla ACTH uyarı testinde sınır değer olarak 22 µg/dl kullanıldığında sekonder adrenal yetmezlik tanısı için daha güvenli olduğunu öne sürenler vardır. Ayrıca 250 µg cosyntropin ile yapılan testlerin fizyolojik olmadığı ve fizyolojik olarak 5 hatta 1 µg cosyntropin ile yapılması gerektiğini savunanlar çoğunluktadır. Oral



Şekil 1. Adrenal yetmezlikte tanı algoritmi

glukokortikoid tedavisi kesilen hastalarda adrenal atrofinin iyileşme süreci tekrarlanan 1 µg testleri ile güvenli olarak gösterilmiştir. Her iki testi karşılaştıran yayınlarda 1 µg dozunun daha güvenli olduğu söylenmektedir. Ancak pazarda bulunan formülün dilüsyonu, injeksiyon materyallerine ACTH'nin yapıstığının gösterilmesi rutin kullanımı konusunda problemler olduğunu öne sürenler vardır.

Son yıllarda sekonder adrenal yetmezlik tanısı için uygulanan diğer bir test de CRH uyarı testidir. Hastalara kilogram başına 1 µg CRH iv uygulanır. Daha sonra 0, 15, 30, 60, 90, 120. dakikalarda ACTH ve kortizol için kan örnekleri alınır. Serum kortizol seviyesinin 20 µg/dl altındaki değeri adrenal yetmezlik olarak kabul eden çalışmada insülin hipoglisemi testi ile % 85 konkordans olduğu gösterilmiştir. Bu testin daha yaygın olarak kullanılabilmesi için diğer çalışmalarla da konfirme edilmesi gerekmektedir. Ayrıca çok pahalı bir testtir.

Tanı algoritmi

Adrenal yetmezlik araştırılması düşünülen bir hastada tanı algoritmi basit olarak Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastada ilk yapılacak olan ACTH uyarı testidir. Bazal kortizol ölçümü ancak 18 µg/dl üzerinde ise adrenal yetmezlik ekarte edilebildiğinden genellikle ayrıca bazal ölçümü yapıp beklemek gerekmez. ACTH uyarı testine yeterli yanıt alınmadığında adrenal yetmezlik tanısı konmuş olur. Plazma ACTH düzeyi ölçülerek

adrenal yetmezliğin primer veya sekonder olduğuna karar verilir. ACTH uyarı testine yanıt normal olduğunda ise primer adrenal yetmezlik tanısı ekarte edilmiş olmasına karşın, sekonder adrenal yetmezlik ekarte edilmiş olmaz. Klinik değerlendirmeye göre insülin hipoglisemi testi veya metirapon testi uygulanır.

Kaynaklar

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361 (9372):1881-93.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002, 23(3):327-64.
3. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002, 122(5):1784-96.
4. Dickstein G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis testing: nothing is sacred and caution in interpretation is needed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001, 54(1):15-6.
5. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*. 1999, 282(7):671-6.
6. Streeten DH. Shortcomings in the low-dose (1 microg) ACTH test for the diagnosis of ACTH deficiency states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84(3):835-7.
7. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 1998, 139(6):567-70.
8. Offner PJ, Moore EE, Ciesla D. The adrenal response after severe trauma. *Am J Surg*. 2002, 184(6):649-53.
9. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003, 348(8):727-34.
10. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, 79(4):923-31.