

DERLEME

## Primer Adrenal Yetmezliğin Tanı ve Tedavisi

Pınar ŞİŞMAN<sup>1</sup>, Soner CANDER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Harakani Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kars.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Primer adrenal yetmezlikte semptomlar glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine bağlıdır. Semptomların nonspesifik olması nedeniyle tanı sıklıkla gecikir ve hastalar adrenal kriz ile presente olabilir. Tedavide uygun dozda glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Amaç normal iyilik halinin sağlanması, kilonun korunması, normal seksüel fonksiyonların ve fiziksel aktivitelerin sürdürülebilmesidir. Primer adrenal yetmezliğin en önemli sebebinin otoimmün olması nedeniyle bu hastalarda diğer otoimmün hastalıkların değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Primer adrenal yetmezlikli hastalarda hayatı tehdit edici adrenal kriz riski bulunmaktadır. Bu nedenle cerrahi, travma ve enfeksiyon gibi stres durumlarında glukokortikoid dozlarında artış yapılmalı ve hastalar doz artışı yapacakları durumlar hakkında bilgilendirilmelidir. Hastaların eksik ya da aşırı doz replasmanları açısından klinik bulgularının değerlendirilmesi izlemlerinde çok önemlidir. Bu nedenle bu hastaların, hastalık hakkında bilgili ve deneyimli merkezlerde takip edilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal yetmezlik. Tedavi. Glukokortikoid. Mineralokortikoid.

### Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency

### ABSTRACT

Symptoms in primary adrenal insufficiency depend on glucocorticoid and mineralocorticoid deficiency. Because the symptoms are nonspecific, the diagnosis is often delayed and patients may present with adrenal crisis. The appropriate dose of glucocorticoid and mineralocorticoid replacement should be performed. The goal of treatment of patients with primary adrenal insufficiency is to restore normal well-being, stable weight, normal sexual function, and physical activity. Patients with primary adrenal insufficiency are at risk of life-threatening adrenal crises. For this reason, in cases of stress such as surgery, trauma and infections, glucocorticoid doses should be increased and the patients should be informed about the circumstances in which they will increase the dose. In follow-up, evaluation of clinical findings in terms of under or overtreatment is important. For this reason, it is recommended that these patients must be followed up at experienced centers.

**Key Words:** Adrenal insufficiency. Treatment. Glucocorticoid. Mineralocorticoid.

### Tanım

Primer adrenal yetmezlik (PAY) adrenal korteksten yeterli miktarda glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid üretilmemesi olarak tanımlanır. İlk kez 1856 yılında Thomas Addison tarafından literatüre kazandırılması nedeniyle hastalık aynı zamanda Addison hastalığı olarak da bilinmektedir<sup>1</sup>.

### Klinik Bulgular

Primer adrenal yetmezlik adrenal bezlerin %90'ı hasar gördüğünde klinik bulgu verir ve semptomlar enerji, tuz ve sıvı dengesinde başrole sahip glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonların eksikliğine bağlıdır<sup>2</sup>. Kilo kaybı, dehidratasyona bağlı ortostatik hipotansiyon, hiponatremi, hiperkalemi, kan sayımında bozukluklar (anemi, eozinofili, lenfositoz) ve hipoglisemi görülür<sup>3</sup> (Tablo Ia). Hiponatremi tanı anında hastaların %90'ında bulunmakla birlikte hiperkalemi yalnızca hastaların yarısında saptanır. Hiponatremiye neden olan mekanizma idrarda sodyum kaybı ve plazma vazopressin ve anjiotensin II artışı iken, aldosteron eksikliği, bozulmuş glomerüler filtrasyon ve asidoz hiperkalemiye neden olur. Şiddetli kusma varlığında ise hipokalemi ve alkaloz görülebilir<sup>4</sup>.

Geliş Tarihi: 02 Ocak 2017  
Kabul Tarihi: 09 Şubat 2017

Dr. Pınar ŞİŞMAN  
Harakani Devlet Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Kars.  
Tel: 0 474 212 56 68  
E-mail: pinar.sisman@hotmail.com

**Tablo Ia.** Adrenal yetmezlik klinik bulguları

Semptomlar	Bulgular	Rutin laboratuvar testleri
Adrenal yetmezlik		
Halsizlik	Hiperpigmentasyon (sadece PAY'de)	Hiponatremi
Kilo kaybı	Düşük kan basıncı	Hiperkalemi
Postural baş dönmesi		Seyrek olarak hipoglisemi, hiperkalsemi
Anoreksi, abdominal rahatsızlık		

Çoğu semptom nonspesifik ve kronik seyirlidir. Sıklıkla tanıda gecikmeye neden olur. Hiponatremi ve sonrasında gelişen hiperkalemi tanıyı kolaylaştırır. Hiperpigmentasyon spesifik bir bulgudur fakat kişiden kişiye değişir. (Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practise guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101: 364-389.)

**Tablo Ib.** Adrenal krizin klinik bulguları

Semptomlar	Bulgular	Rutin laboratuvar testleri
Adrenal kriz		
Şiddetli güçsüzlük		Hiponatremi
Senkop	Hipotansiyon	Hiperkalemi
Akut karını taklit eden karın ağrısı, bulantı, kusma	Karında hassasiyet	Hipoglisemi
Sırt ağrısı		Hiperkalsemi
Konfüzyon	Bilinç bulanıklığı, deliryum	

Adrenal kriz hipotansiyon, akut abdominal semptomlar ve laboratuvar anormallikleri ile seyreden acil bir durumdur. Eşlik eden otoimmün hastalıklar, adrenolökodistrofiyi işaret eden nörolojik bulgular ve adrenal infiltrasyona neden olan hastalıklar gibi ek semptom ve bulgular adrenal yetmezliğin altta yatan nedenini açıklamada önemlidir. (Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practise guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101: 364-389.)

Kortizol eksikliği hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksta negatif geribildirim bozarak plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinde artışa neden olur<sup>3</sup>. ACTH ve diğer proopiomelanokortin (POMC) peptidlerin artmış sekresyonu da deri ve mukoz membranlarda karakteristik hiperpigmentasyona yol açar. Kadınlarda adrenal androjenlerin kaybı aksiller ve pubik kıllarda kayıp ile sonuçlanır. Halsizlik, yorgunluk, kas iskelet ağrıları, kilo kaybı, karın ağrısı, depresyon ve anksiyete gibi nonspesifik bulguları nedeniyle tanı sıklıkla gecikir ve hastalar adrenal kriz ile baş vurabilir<sup>5</sup>.

## Etyoloji

Primer adrenal yetmezlik, prevalansı yaklaşık 100-220/milyon olan nadir bir hastalıktır<sup>6</sup>. Bununla birlikte

son yıllarda prevalansın özellikle kadınlarda olmak üzere arttığına dair veriler bulunmaktadır<sup>7</sup>. En yaygın nedeni özellikle Batı toplumlarında %90'lara varan otoimmünedir. Otoimmüneyi başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyonlar, adrenal bezlerin cerrahisi, maligniteler ve özellikle çocukluk yaş grubunda tanı alan genetik nedenler izler<sup>8</sup> (Tablo II). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz halen hastalığın en sık nedenini oluşturmaktadır<sup>9</sup>.

**Tablo II.** Primer adrenal yetmezlik nedenleri

Otoimmün adrenalit
İzole primer adrenal yetmezlik
Otoimmün poliglandüler sendrom tip I
Otoimmün poliglandüler sendrom tip II
Enfeksiyöz adrenalit
Tüberküloz
Yaygın fungal enfeksiyon
Histoplazmozis
Paracoksidioidomikozis
HIV enfeksiyonu ve AIDS
Sifiliz
Afrika tripanosomiazisi
Metastatik kanser
Primer akciğer, meme, mide, kolon kanseri ve lenfoma
Adrenal kanama ya da enfarkt
İlaçlar
Ketokonazol
Flukonazol
Rifampin
Fenitoin
Barbitüratlar
Megestrol asetat
Diğerleri (aminoglutatimid, etomidat, metirapon, suramin, mitotan)
Diğerleri
Adrenolökodistrofi ve adrenomyeloneuropati
Konjenital adrenal hipoplazi
Ailesel glukokortikoid eksikliği
Ailesel glukokortikoid direnci
Defektif kolesterol metabolizması

(Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ, et al. Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun. 1995;8(1): 121-130.)

Diğer tüm otoimmün hastalıklar gibi otoimmün adrenal yetmezlik de herhangi bir yaşta başlayabilmekte birlikte en sık genç ve orta yaşlı kişilerde gözlenir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık iken, izole otoimmün adrenal yetmezlik erkeklerde daha sık görülür. Otuz yaş altında ise cinsiyet farkı bulunmaz<sup>1</sup>.

## Primer Adrenal Yetmezlik

**Tablo III.** Özellikle durumlarda primer adrenal yetmezlik tedavisi

Durum	Hidrokortizon Tedavisi
Ateşli hastalıkta evde tedavi	Hidrokortizon vücut sıcaklığı >38°C ise 2 katına, >39°C ise 3 katına çıkarılır (genellikle 2-3 gün), tuz alımı artırılır
Gastroenterit ya da travma nedeniyle oral tedaviyi tolere edememe	Hidrokortizon IM ya da SC 100 mg uygulanır
Hafif orta cerrahi stres	Hidrokortizon 25-75 mg/gün (genellikle 1-2 gün) doza çıkarılır
Genel anestezi, travma, doğum gibi majör cerrahi ya da yoğun bakım gereksinimi	Hidrokortizon 100 mg IV enjeksiyonu takiben 200 mg/gün IV sürekli infüzyon (alternatif olarak her 6 saatte bir 50 mg IV ya da IM enjeksiyon) uygulanır Klinik bulgulara göre doz hızla azaltılıp oral tedaviye geçilir
Akut adrenal kriz	İlk bir saat içinde 1000 mL izotonik salin hızlı infüzyon ve sonrasında hastanın ihtiyacına göre IV sürekli infüzyon yapılır Hidrokortizon derhal 100 mg IV uygulanmasını takiben 200 mg/gün IV infüzyona devam edilir Ertesi gün doz 100 mg/güne azaltılır Hipoglisemi için: Dextroz 0.5-1 gr/kg dozda uygulanır

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practise guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101: 364-389.

IM: İntramusküler, IV: İntravenöz

## Tanı

Primer adrenal yetmezlik ilerleyici bir şekilde yıllarca sürebilen bir süreçte gelişir. Hastalığın erken döneminde klinik bulgular sadece stres durumlarında aşikar hale gelir. Adrenal bezdeki hasarın ilerlemesi ile glukokortikoid salınımı azalır, ACTH ve POMC benzeri peptidlerin hipofiz bezinden salınımı artar. Buna paralel olarak mineralokortikoidlerin üretimi azalır ve plazma renin aktivitesi artar<sup>10</sup>. Semptom ve bulguların nonspesifik olması nedeniyle tanıda gecikme olabilir. Bazı hastalarda semptomların ortaya çıkışı ile tanı arasındaki süre yıllarca sürebilirken, diğerlerinde progresyon hızlı gelişip akut adrenal yetmezlik tablosuna yol açabilir<sup>1</sup>.

Sabah ölçülen plazma ya da serum kortizol konsantrasyonunun <5 µg/dL ve plazma ACTH konsantrasyonunun referans aralığın iki katından yüksek olması tanısaldir<sup>3</sup>. Tanı anında genellikle serum kortizol düzeyleri normal aralığın altında ve plazma ACTH düzeyleri artmış olmakla birlikte bazı durumlarda kortizol düzeyleri fizyolojik artış gösteremeyerek normal aralıkta kalmış olabilir (sepsis gibi)<sup>11</sup>. Kortizol düzeylerinin ara değerlerde saptandığı durumlarda doğrulama testi olarak kortikotropin uyarı testi uygulanır.

Tanıda dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre düşüklüğü PAY açısından fikir verebilmesine rağmen, özellikle ileri yaş sağlıklı kişilerde de düşüklük görülebileceğinden Endokrin Cemiyeti (Endocrine Society) 2016 kılavuzunda PAY tanısında DHEAS ölçümünün tek başına kullanılması önerilmemektedir<sup>3</sup>. Hastalarda ayrıca kortizolün TSH üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkması nedeniyle TSH seviyeleri genellikle 4-10 IU/L olacak şekilde artış gösterebilir. Ancak bu artış, eşlik eden tiroid peroksidaz antikorları varlığında otoimmün hipotiroidiye işaret edebilir<sup>12</sup>.

Kortikotropin uyarı testi PAY tanısında altın standart testtir. Test aynı zamanda kosintropin testi, ACTH uyarı testi ve kısa Synacten testi olarak da adlandırılır. Synacten 39 aminoasitlik endojen ACTH molekülünün ilk 24 aminoasidini içeren tetracosactide sentetik peptidin adıdır. Test klinik pratikte farklı protokollerde uygulanabilmektedir. En yaygın uygulanım şekli 250 µg kortikotropinin intravenöz ya da intramusküler bolus enjeksiyonunu takiben 30. ve 60. dakikalarda kortizol ölçümüdür<sup>13</sup>. Bir başka test protokolü olarak uygulanan düşük doz 1 µg kortikotropin testinin 250 µg kortikotropin testine üstünlüğü saptanmamıştır<sup>14</sup>. Diüurnal ritimden etkilenmediği için kortikotropin testi günün herhangi bir zamanı yapılabilir<sup>15</sup>.

Akut adrenal kriz şüphesi varlığında derhal intravenöz hidrokortizon ve fizyolojik (%0.9) salin infüzyon tedavisine başlanmalı, tanısal tetkiklerin yapılması amaçlı tedavi kesinlikle ertelenmemelidir. Ancak mümkünse tedavi öncesi kortizol ve ACTH ölçümleri için kan örneği alınmalıdır. Hasta stabil hale geldikten sonra tanısal prosedürler planlanabilir<sup>4</sup>.

Gebelikte bulantı ve hipotansiyon gibi semptomlar ve gebelik boyunca artmış kortizol üretimi gibi gebeliğin fizyolojik durumları nedeniyle gebelikte PAY tanısı zordur. Bununla birlikte tedavisiz PAY'in mortalitesinin yüksek olması ve uygun tedavi ile gebelik seyri ve sonuçlarının normal gebelik ile benzer seyretmesi erken tanı ve tedaviyi önemli kılar. Özellikle otoimmün hastalık varlığı ve adrenal fonksiyonları etkileyebilecek sistemik hastalık veya ilaç kullanımı PAY açısından yüksek risk oluşturur<sup>3</sup>. Tanı amaçlı sabah kortizol, ACTH ölçümü ve kosintropin test uygulanımı gebelikte güvenlidir<sup>16</sup>.

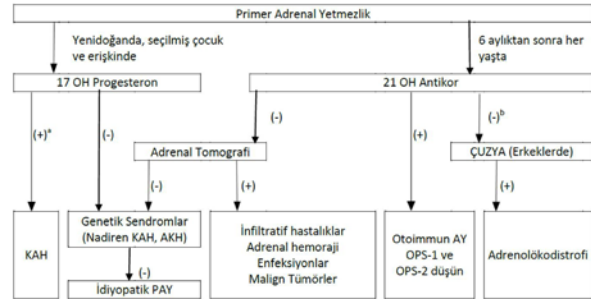
Adrenal yetmezlik semptomlarının nonspesifik olması sebebiyle tanı çoğu zaman gecikmektedir. Bleicken ve ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada primer ve sekonder adrenal yetmezlikli hastaların %47'sinde tanı anından önce 1 yıldan fazla, %20'sinde 5 yıldan fazla süredir semptomların mevcut olduğu saptanmıştır. İlk poliklinik başvurusunda doğru tanı ise hastaların yalnızca %15'inde sağlanabilmiştir<sup>17</sup>.

Literatürde metaanalizler ışığında 250 µg kortikotropin uyarı testinde pik kortizol seviyeleri 18 µg/dL baz alındığında sensitivite %92'dir ve bu düzeylerin üzerindeki kortizol seviyeleri varlığında adrenal fonksi-

yonların yeterli olduğu düşünülür<sup>3,18</sup>. Dorin ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise yüksek doz kortikotropin uyarı testinde sensitivite %97.5, spesifite %96.5 saptanmıştır<sup>19</sup>. Bununla birlikte sonuçlar yorumlanırken kortizol bağlayıcı globülin (CBG) ve albümin düzeylerindeki değişiklikler göz önüne alınmalıdır<sup>20,21</sup>. Östrojen içeren oral kontraseptif ilaçlar CBG düzeylerinde artışa yol açarak kortizol düzeylerini artırırken<sup>22</sup>, nefrotik sendrom, karaciğer hastalıkları, erken postoperatif dönem ve yoğun bakım ihtiyacı gibi durumlar CBG düzeylerini düşürerek kortizol seviyelerinde düşüşe neden olabilir<sup>3</sup>.

Primer adrenal yetmezlikte mineralokortikoid eksikliğini değerlendirmek amaçlı eş zamanlı renin ve aldosteron ölçümü önerilmektedir. Plazma renin aktivite (PRA) veya konsantrasyonunda yüksekliğe eşlik eden düşük serum aldosteron konsantrasyonu PAY'i destekler. Erken dönem PAY'de mineralokortikoid eksikliği tek bulgu olabilir<sup>3,23</sup>.

Endokrin cemiyeti 2016 kılavuzunda primer adrenal yetmezlik tanısı sonrası tüm hastalarda altta yatan nedenin araştırılması önerilmektedir (Şekil 1). Otoimmün adrenalit PAY'in en yaygın nedenidir. Bu nedenle CYP21A2'ye karşı spesifik antikorlar ve eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklara yönelik testler değerlendirilmelidir<sup>24</sup>. CYP21A2 antikorları, PAY'in biyokimyasal ve klinik bulgularının ortaya çıkmasından yıllar önce saptanabilmektedir. Bu otoantikör pozitif saptanan bireylerin yaklaşık %30'unda 5 yıllık izlemde aşikar PAY geliştiği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Otoantikör negatif saptanan erkeklerde adrenolökodistrofi taraması amaçlı çok uzun zincirli yağ asitleri ölçümü yapılır. Bu hastalarda adrenal yetmezlik adrenolökodistrofinin tek bulgusu olabilir<sup>3</sup>. Aynı kılavuzda CYP21A2 otoantikörü negatif ve PAY'in etyolojisinin bilinmediği vakalarda ise adrenal bezin tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklarını ya da maligniteleri saptamak amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile adrenal görüntüleme önerilmektedir<sup>3</sup>. Otoimmün PAY'in prevalansı her ne kadar yıllar içinde artsa da tüberküloz hala gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde önemini korumaktadır<sup>25</sup>. Adrenal tüberküloz vakalarında BT'de büyümüş adrenal bezler hastalığın erken evrede olduğuna ya da aktif tüberküloz varlığına işaret eder. Hastalığın ilerleyen döneminde ise adrenal bezler küçük, atrofik hale gelir, kalsifikasyonlar gözlenir<sup>26</sup>.



Şekil 1.

Primer adrenal yetmezlikli hastaya yaklaşım algoritması (Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. *Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101: 364-389.)

OPS: otoimmün poliglandüler sendrom, AKH: adrenal konjenital hipoplazi, ÇUZYA: çok uzun zincirli yağ asitleri; <sup>a</sup> 17 OH Progesteron >1000 ng/dL 21 hidroksilaz eksikliği için tanısaldır<sup>61</sup>. <sup>b</sup> ÇUZYA ölçümü adolesan yaş öncesi erkek çocuklarda ilk basamak tanısaldır<sup>4</sup>.

## Tedavi

### Glukokortikoid Replasmanı

Sağlıklı bireylerde kortizol sekresyonu sirkadiyen ritm gösterir. Konvansiyonel glukokortikoid replasman tedavisiyle fizyolojik endojen kortizol sekresyonunun sirkadiyen ritmi taklit edilemez. Aşırı replasman dozu bozulmuş glukoz toleransı, osteoporoz ve uyku bozukluklarına neden olurken dozun yetersiz kalması halinde iyilik halinde belirgin bozulma ve hastalık araya girdiğinde hayatı tehdit eden adrenal kriz tablosu oluşabilir<sup>27,28</sup>.

Alman ve İngiliz Endokrin Cemiyetleri 2013 yılında glukokortikoid replasmanında kısa ve uzun vadeli amaçları tanımlamışlardır. Buna göre kısa vadede amaç fizyolojik kortizol sirkadiyen ritmi taklit edilecek şekilde uygun glukokortikoid doz rejimini tanımlamak, hastanın yaşam kalitesini düzeltmek ve eşlik eden hastalık, psikolojik ya da fiziksel stres varlığında uygun doz artışı sağlanarak adrenal kriz gelişimini önlemektir<sup>27</sup>. Uzun vadedeki hedefler ise yaşam kalitesini düzeltmek, adrenal kriz gelişiminden kaçınmak ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gibi aşırı doz ile ilişkili durumların gelişimini önlemektir<sup>27</sup>.

Ortalama kortizol üretimi yaş ve vücut kompozisyonuna göre değişmekle birlikte yaklaşık 5-8 mg/m<sup>2</sup>/gündür ve bu değerler oral 15-25 mg/gün hidrokortizona eşdeğerdir. Hidrokortizon ve prednizolon aktif glukokortikoidler iken kortizon asetat ve prednizon aktive olabilmek için hepatik 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tipl'e gereksinim gösterir. Bu nedenle

## Primer Adrenal Yetmezlik

tedavide inaktif öncüllerin uygulanmasının bireyler arasında farmakokinetik parametrelerde değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir<sup>29</sup>. Hidrokortizonun plazma yarı ömrünün yaklaşık 90 dakika gibi kısa olması nedeniyle tedavide fizyolojik salınımı taklit edebilmek amaçlı multipl dozlar önerilmektedir. Literatürde tedavide farklı protokoller bulunmaktadır. En yaygın kullanılan protokollerden biri olan iki dozlu rejimde ilk ve en yüksek dozun sabah uyanıldığında, ikinci dozun öğleden sonra alınması önerilirken, üç dozlu rejimde ise ilk dozun sabah uyanıldığında, ikinci dozun öğlen ve son dozun en düşük dozajda, yatmadan 4-6 saat önce alınması önerilir<sup>3,30</sup>.

Tedavide farklı protokoller bulunmasına rağmen üç dozlu rejimde dahi endojen kortizoldekine benzer sirkadiyen ritim tam olarak taklit edilemez. Bununla birlikte yaşam kalitesi açısından da iki dozlu ve üç dozlu rejimde fark saptanmamıştır<sup>31,32</sup>. Mevcut çalışmaların ışığı altında Endokrin Cemiyeti 2016 kılavuzunda bir tedavi rejimini kuvvetle destekleyecek kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Üç ya da dört dozlu tedavi rejimleri daha fizyolojik kortizol profili sergilerken, daha seyrek aralıklı tedavi rejimlerinde ise hasta uyumu daha iyi olabilmektedir<sup>3,33</sup>. Bununla birlikte günlük kullanılan glukokortikoid dozu 30 mg'ın üzerinde olan hastalarda yaşam kalitesi daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavide uygulanan hidrokortizon, kortizon ve prednizolon gibi preparatların yaşam kalitesi üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlenmiştir<sup>34</sup>.

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda aşırı glukokortikoid dozu glukoz toleransını bozabilir. Bununla birlikte doz düşüklüğünde ise düşük gece kortizol seviyeleri sabaha karşı glukoz düzeylerinde düşüklüğe ve dolayısıyla uyku kalitesinde bozulma ve gün içi enerjide azalmaya neden olabilir<sup>35</sup>. Hastalar sabahın erken saatlerde halsizlik, baş dönmesi ve konsantrasyon güçlüğü yaşayabilir<sup>36</sup>.

Tedavide alternatif olarak piyasaya yeni çıkan modifiye salınlı hidrokortizon preparatı Plenadren® sabah tek doz tercih edilebilir. Bu tedavi ile 24 saatlik kortizol ihtiyacı azalır, vücut ağırlığı, kan basıncı ve HbA1c'de azalma görülür. Aynı zamanda yaşam kalitesinde de artış saptanır. Bununla birlikte preparat gün içi kortizol seviyelerini normal seviyelerde tutma başarısını gösterse de sabaha karşı olan fizyolojik kortizol artışını taklit edememektedir<sup>37</sup>.

Tedavide bir başka seçenek modifiye salınlı hidrokortizon preparatı Chronocort®'tur. Yeni multi-partiküllü Chronocort® preparatı ile (sabah 10 mg, akşam 20 mg) normal fizyolojik sabah kortizol piki sağlanır<sup>38</sup>.

## Mineralokortikoid Replasmanı

Mineralokortikoidler kan basıncı, su ve elektrolit homeostazında önemli etkilere sahiptir. Tedavide sentetik mineralokortikoid, 9 $\alpha$ -fludrokortizon sabah

tek doz kullanılır. Hastalar aynı zamanda sodyum içeren tuz kullanması ve potasyum içeren tuzlardan kaçınması konusunda desteklenmelidir. Günlük fludrokortizon ihtiyacı bireysel sıvı, elektrolit alım ve kaybı ile ilişkilidir ve erişkinde günlük doz 0.05-0.2 mg'dır<sup>4</sup>. Sıcak havalarda terleme ile kayıp olacağı düşünülerek ya doz kademeli %50-100 oranında artırılmalı ya da tuz alımı artırılmalıdır<sup>3</sup>.

Prednizolon tedavisi altında olan PAY'li hastalarda prednizolonun hidrokortizona göre mineralokortikoid etkisinin daha az olması sebebiyle bu hastalarda daha yüksek dozlarda mineralokortikoid gereksinimi olur<sup>3</sup>. Genel iyilik hali, serum elektrolit düzeylerinin normal aralıkta olması ve postural hipotansiyon bulguları olmaksızın normal kan basıncı düzeyleri tedavinin yeterli ve uygun dozda uygulandığının göstergeleridir. Bununla birlikte plazma renin aktivitesinin üst referans aralıkta olması mineralokortikoid doz uygunluğunu gösteren yararlı bir belirteçtir<sup>39</sup>.

## Dihidroepiandrosteron Replasmanı

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda uygun dozda glukokortikoid replasmanına rağmen genel popülasyona göre yaşam kalitesinin azalmış olması yeni tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur. Adrenal korteks dihidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEAS'ın başlıca üretildiği bezdir. Periferik dokularda DHEA(S) daha güçlü etkili androjen ve östrojenlere dönüşür. Dolayısıyla adrenal yetmezlikli kadınlarda adrenal androjen eksikliği görülebilir<sup>40</sup>. Fizyolojik olarak serum DHEAS düzeyleri 20-30 yaşlarında pik yapar ve yaş ile, menapozdan bağımsız olarak kademeli azalır<sup>41</sup>. Günde tek doz oral DHEA replasmanı androjen ve androjen prekürsörlerini normal seviyelere yükseltebilir. Aynı zamanda beyinde gösterilmiş potansiyel antidepressif etkisi nedeniyle bazı çalışmalarda DHEA tedavisinin yaşam kalitesini yükselttiği ve depresyonu azalttığı gösterilmiştir<sup>42</sup>. Premenapozal PAY'li kadınlarda uygun dozlarda uygulanan glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisine rağmen azalmış libido, anksiyete, depresyon varlığında sabah tek doz 25-50 mg DHEA tedavisi düşünülebilir. Tedavi süresince hastalar serum DHEA düzeyleri normal referans aralığın ortalarında tutulacak şekilde monitörize edilmelidir<sup>3</sup>. Literatürde DHEA tedavisi alan ve almayan PAY'li kadın hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda DHEA alan grupta yaşam kalitesi ve depresyon skorlarında minimal düzelme gözlenirken, anksiyete ve seksüel iyilik halinde anlamlı olumlu etki saptanmamıştır. Bu nedenle Endokrin Cemiyeti 2016 kılavuzunda PAY'te rutin DHEA replasmanı önerilmemektedir<sup>3,31</sup>.

## Gebelikte Tedavi

Normal gebelik süresince kortizol bağlayıcı globülin (CBG) düzeylerinde artış nedeniyle dolaşımdaki kortizol konsantrasyonu fizyolojik olarak artış gösterir. Son trimesterden itibaren serbest kortizol düzeyleri ve

aynı zamanda anti-mineralokortikoid etkiye sahip progesteron düzeyleri de artmaktadır<sup>43</sup>. Bu nedenle tedavide en yaygın yaklaşım gebelerde serbest kortizol düzeylerindeki fizyolojik artışı taklit etmek amaçlı gebeliğin 24. haftasından itibaren hidrokortizon dozunun %20-40 civarında artırılmasıdır<sup>3</sup>. Gebelikte hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon ve prednizon kullanılabilirken, deksametazon plasental 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 ile inaktive olmaması ve böylelikle plasentadan fetüse geçebilmesi nedeniyle kontrendikedir<sup>3</sup>.

Otoimmün PAY, otoimmün doğası gereği, fertilitte bozukluğu ile ilişkili kronik anovulasyona yol açabilmesi nedeniyle, gebelikte adrenal yetmezlik insidansı 1/3000 doğum olmak üzere nadirdir. Bununla birlikte maternal ve fetal komplikasyonları önlemek amaçlı erken tanı önemlidir<sup>44</sup>. 1930'lardan önce gebelikte ölüm oranları %35'ler civarında iken 1950'li yıllardan sonra maternal ölüm bildirilmemiştir<sup>45</sup>. Ancak tedavi edilmeyen vakalarda annede, özellikle ilk trimester, doğum ve erken postpartum dönemde adrenal kriz, bebekte ise gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, oligohidramnios ve intrauterin ölüm gözlenebilir<sup>44</sup>.

Gebelikte adrenal yetmezliğin tanısı halsizlik, bulantı, kusma gibi semptomların nonspesifik olması ve normal gebelikte de sıkça görülebilmesi nedeniyle zordur. Şüpheli vakalarda kosintropin uyarı testi uygulanabilir. Ancak sağlıklı gebelerde gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre ACTH'a pik kortizol yanıtı (ortanca 37  $\mu$ g/dL) daha yüksektir<sup>46</sup>. Bu nedenle gebelikte kosintropin uyarı testinde tanısız kortizol cut off değerlerinin 1. trimesterde 25  $\mu$ g/dL, 2. trimesterde 29  $\mu$ g/dL ve 3. trimesterde 32  $\mu$ g/dL olması önerilmektedir<sup>16</sup>.

Gebelikte mineralokortikod replasman dozu kan basıncı ve serum potasyum düzeyleri takip edilerek belirlenir. Plazma renin aktivitesinin gebelikteki fizyolojik artışı nedeniyle izlemde kullanılmaz<sup>47</sup>. Gebelik süresince antimineralkortikoid etkilere sahip progesteron seviyelerinde kademeli artış olması nedeniyle fludrokortizon gereksiniminde artış olabilmekle birlikte çoğu hastada glukokortikoid doz artışı bu gereksinimi karşılamada yeterli olur<sup>3,48</sup>.

Aktif doğum eyleminin başlaması ile birlikte (servikal açıklığın 4 cm'nin üzerine çıkması ve/veya son bir saat içinde her 5 dakikada bir kontraksiyonların olması) intravenöz 100 mg hidrokortizonun bolus enjeksiyonunu takiben 24 saat boyunca 200 mg hidrokortizon sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır<sup>49</sup>. Doğum sonrası eğer komplikasyon gözlenmediyse dozlar 2 gün içinde gebelik öncesi değerlere düşürülmelidir. Emzirme döneminde de absorbe edilen hidrokortizonun %0.5'inden azının süte geçmesi nedeniyle hidrokortizon güvenle kullanılabilir<sup>50</sup>.

### Adrenal Krizin Önlenmesi ve Tedavisi

Akut adrenal kriz hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Başlıca semptomları halsizlik, kırınglık, bulantı, kus-

ma, bazen peritoneal irritasyonun eşlik edebildiği karın ağrısı, kas ağrısı ya da kramp ve dehidratasyonun yol açtığı hipotansiyon ve şoktur. Kognitif fonksiyonlarda bozulma, konfüzyon, bilinç kaybı ve koma görülebilir. Biyokimyasal incelemede hiponatremi, hiperkalemi, prerenal böbrek yetmezliğinin neden olduğu kreatinin artışı ve bazen hiperkalsemi saptanır<sup>4</sup> (Tablo Ib).

Hahner ve ark.larının yaptığı çalışmada AY'li hastalarda adrenal kriz insidansı yıllık %6.3 oranında saptanmıştır<sup>51</sup>. Japon 137 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %29'unda en az bir kez adrenal kriz geliştiği gözlenmiştir<sup>52</sup>. Adrenal krize en çok neden olan faktörler gastrointestinal hastalıklar ve ateş (%45) olmakla birlikte majör ağrı, cerrahi, emosyonel stres ve gebelik de krize zemin hazırlar<sup>51</sup>.

Enfeksiyonlara ek olarak kortizol klirensini etkileyen ilaç kullanımları da adrenal krizi tetikleyebilir. L-tiroksin kullanımı kortizol metabolizmasını artırarak adrenal krizi başlatabilir<sup>53</sup>. CYP3A4 enzim metabolizmasını etkileyen karbamazepin ve mitotan gibi ilaçlar da kortizol klirensini artırarak glukokortikoid dozlarında artış gereksinimine neden olur<sup>54</sup>. Bununla birlikte anestezi, cerrahi, travma ve kritik hastalık durumlarında endojen kortizolün arttığı bilinmektedir. Doz ihtiyacı stres durumunun süresine ve şiddetine göre değişmektedir<sup>3</sup>.

Adrenal kriz gelişimini önlemek için adrenal krize neden olabilecek faktörlerin tanısı önemlidir. Hastalar eşlik eden hastalık, kusma, yaralanma ya da vücutta strese yol açabilecek diğer faktörlerin varlığında glukokortikoid dozunun arttırılmaları ve sağlık ekibiyle iletişime geçmeleri açısından bilgilendirilmelidir. Düşük tuz alımı ile birlikte mineralokortikoid ilaç dozunun uzun vadede ihtiyacın altında alınması tekrarlayan adrenal krizlerin nedeni olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bununla birlikte 2013'de yayınlanan Avrupa Uzman Konsensus Raporu (European Expert Consensus Statement) tekrarlayan adrenal krizlerde alta yatan psikiyatrik hastalık açısından değerlendirme yapılmasını önermektedir<sup>4</sup>.

### Mortalite

Hastalığın tedavisinde sentetik glukokortikoid replasmanı uygulanmadığı yıllarda hastalığı bağlı 2 yıllık mortalite %80'lerin üzerindeydi ve tüm hastalar 5 yıl içinde ölmekte idiler<sup>55</sup>. Günümüzde glukokortikoid tedaviyle mortalite oranları düşmekle birlikte, gözlemsel çalışmalara göre oral replasman tedavisi alan PAY'li hastalarda mortalite normal popülasyona göre 2 kat yüksektir<sup>56</sup>. PAY'li 1675 hastanın verilerinin retrospektif incelendiği bir çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite risk oranı erkeklerde 2.1, kadınlarda 2.8 saptanmıştır. Çalışmada kardiyovasküler nedenler, maligniteler ve enfeksiyöz hastalıklar yüksek mortalite nedenlerini oluşturmuştur<sup>56</sup>. Malignite insidansı PAY'li hastalarda artmıştır. Bununla birlikte meme

## Primer Adrenal Yetmezlik

kanseri insidansı genel popülasyona göre daha düşüktür<sup>57</sup>. Otoimmün poliglandüler sendrom tip-1 de ise mortalite OPS tip-2'ye ve izole PAY'e göre daha yüksektir<sup>57</sup>.

### İzlem

Primer adrenal yetmezlik yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Tanı anındaki ileri yaş, eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların varlığı ve semptomların ortaya çıkışı ile tanı arasında geçen sürenin uzunluğu yaşam kalitesini daha da bozmaktadır<sup>58</sup>. Tedavide hedef; normal iyilik halinin sağlanması, kilonun korunması, normal seksüel fonksiyonların ve fiziksel aktivitelerin sürdürülebilmesidir<sup>3</sup>.

İzlem klinik bulgular değerlendirilerek yapılır. Çok düşük glukokortikoid dozları adrenal kriz riski ve iyilik halinde azalmaya yol açarken, yüksek dozlar osteoporoz, obezite ve bozulmuş glukoz toleransı gibi komplikasyon riskini beraberinde getirir. Pigmentasyon artışı yüksek ACTH seviyeleri nedeniyle oluşur ve ilaç dozunun artırılması gerektiğine işaret eder. Bununla birlikte gece boyunca düşük kortizol düzeyleri ACTH seviyelerinde yüksekliğe neden olur ve hafif derecede pigmentasyon genellikle sebat edebilir<sup>43</sup>. Uygun dozlarda glukokortikoid replasmanı alan hastalarda sıklıkla plazma ACTH düzeyleri yüksek olabileğinden ilaç doz modifikasyonu yapmada plazma ACTH ölçümü önerilmemektedir<sup>3</sup>.

Klinik izlemde sabah halsizlik ve bulantı şikayeti düşük kortizol seviyelerine ve muhtemel gece glukoz düzeylerinde düşüklüğe işaret edebilir. Sabah yataktan kalkmadan 30-60 dakika önce alınan glukokortikoid semptomları rahatlatılabilir. Aksi taktirde gece düşük doz prednizolon faydalı olabilir. Akşam uykuya dalmada problem yaşanması ise en son alınan dozun geç ya da yüksek dozda uygulandığına işaret edebilir ve doz azaltılması ya da ilacın daha erken saatlerde alınması önerilir<sup>43</sup>.

Ortostatik hipotansiyon yetersiz mineralokortikoid tedavi ya da düşük tuz alımının göstergesidir. Rutin biyokimyasal izlemde serum sodyum ve potasyum düzeyleri ölçülür. Plazma renin aktivitesi fludrokortizon replasman dozunun monitorizasyonunda yararlıdır ve serum düzeyi normal referans aralığın üst sınırı ya da hafif üstünde olacak şekilde doz ayarı yapılmalıdır<sup>3</sup>.

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda diğer otoimmün hastalıkların prevalansında artış görülür. Özellikle otoimmün tiroid hastalığı PAY'li kadınların yarısında, erkeklerin ise %25'inde gözlenir<sup>24</sup>. Tip 1 diyabet %7.1, prematüre ovaryen yetmezlik ise %8.2 oranında PAY'e eşlik eder<sup>59</sup>. Bu nedenle yıllık tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 ve HbA1c ölçümleri yapılmalı, kadın hastalar aynı zamanda prematüre ovaryen yetmezlik gelişim riski açısından bilgilendirilmelidir<sup>3</sup>.

İzlemde ayrıca yıllık tam kan sayımı ve otoimmün gastrite bağlı vitamin B12 eksikliğinin PAY'li hasta-

larda sık görülmesi nedeniyle yıllık vitamin B12 ölçümü önerilmektedir. Vitamin B12 eksikliği şüphesi varlığında holotranskobalamin, homosistein, metilmalonik asit ve/veya pariyetal hücre ve intrinsik faktöre karşı otoantikör ölçümleri yapılmalıdır<sup>3</sup>. Primer adrenal yetmezlikli hastalarda çölyak hastalığı prevalansının yaklaşık %5 civarında<sup>59,60</sup> olması nedeniyle abdominal semptomların yokluğunda dahi transglutaminaz otoantikörleri ve total IgA ölçümleri yapılabilir<sup>3</sup>.

### Sonuç

Primer adrenal yetmezlik bilateral adrenal bezlerde hasarın neden olduğu endokrin bir hastalıktır. Semptomlarının silik olması nedeniyle tanı gecikebilmekte ve hayatı tehdit edici adrenal yetmezlik tablosu gelişebilmektedir. PAY tanısı alan tüm hastalarda altta yatan neden araştırılmalıdır. Tedavide yaklaşım glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerektiğinde androjen replasmanlarının uygun dozlarda yapılmasıdır. İzlemede doz uygunluğu, bireysel olarak klinik bulgular göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli eksik ya da aşırı doz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkların gelişme olasılığı nedeniyle periyodik aralıklarla klinik ve biyokimyasal değerlendirmelerin yapılması önem arz eder.

### Kaynaklar

1. Falorni A, Mineralli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013;43: 514-528.
2. Naziat A, Grosman A. Adrenal insufficiency. In De Groot LJ. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2015: 12.
3. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practise guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 364-389.
4. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014;275: 104-115.
5. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*. 2010;339: 525-531.
6. Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, et al. Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3): 107-116.
7. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170: 367-373.
8. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360: 2328-2339.
9. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest*. 2004;27: 380-386.
10. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol Metab*. 1988;117: 467-475.

11. Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361: 1881–1893.
12. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169: 773–784.
13. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79: 923–931.
14. Gundgurthi A, Garg MK, Dutta MK, et al. Intramuscular ACTH stimulation test for assessment of adrenal function. *J Assoc Physicians India*. 2013;61: 320–324.
15. Bhansali A, Subrahmanyam KA, Talwar V, et al. Plasma cortisol response to 1 microgram adrenocorticotropin at 0800 h & 1600 h in healthy subjects. *Indian J Med Res*. 2001;114: 173–176.
16. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78: 497–502.
17. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*. 2010;339: 525–531.
18. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72: 773–778.
19. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;139: 194–204.
20. Dhillon WS, Kong WM, Le Roux CW, et al. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146: 231–235.
21. Mueller UW, Potter J. Binding of cortisol to human albumin and serum: the effect of protein concentration. *Biochem Pharmacol*. 1981;30: 727–733.
22. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 1326–1333.
23. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91: 1637–1645.
24. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2009;160: 233–237.
25. Kinjo T, Higuchi D, Oshiro Y, et al. Addison's disease due to tuberculosis that required differentiation from SIADH. *J Infect Chemother*. 2009;15: 239–242.
26. Huang YC, Tang YL, Zhang XM, et al. Evaluation of primary adrenal insufficiency secondary to tuberculous adrenalitis with computed tomography and magnetic resonance imaging: Current status. *World J Radiol*. 2015 October 28;7(10): 336–342.
27. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, et al. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol*. 2013;169: 165–175.
28. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, et al. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clinical Endocrinology*. 2006;64: 384–389.
29. Allolio B, Winkelmann W, Fricke U, et al. Cortisol plasma concentration in patients with primary adrenal cortex insufficiency during substitution therapy with cortisone acetate [in German]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1978;84: 1456–1458.
30. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3082–3092.
31. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency-etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol diabetes Obes*. 2010;17(3): 217–223.
32. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;72(3): 297–304.
33. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, et al. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord*. 2012;12: 8.
34. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol*. 2008;159: 811–817.
35. Al-Shoumer KA, Ali K, Anyaoku V, et al. Overnight metabolic fuel deficiency in patients treated conventionally for hypopituitarism. *Clin Endocrinol Oxf*. 1996;45: 171–178.
36. Lovas K, Curran S, Oksnes M, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 95: 545–551.
37. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 473–481.
38. Whitaker M, Debono M, Huatan H, et al. An oral multiparticulate, modified release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol Oxf* 2013.
39. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75: 259–264.
40. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10): 3676–3681.
41. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59: 551–555.
42. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1999;341: 1013–1020.
43. Oksnes M, Ross R, Lovas K, et al. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29: 3–15.
44. Yuen KCJ, Chong LE. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. *Endocrine*. 2013;44: 283–292.
45. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7): 698–702.
46. Suri D, Moran J, Hibbard JU, et al. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91: 3866–3872.
47. Zelissen PM, Crougths RJ, van Rijk PP, et al. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med*. 1994;120: 207–210.
48. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3: 216–226.
49. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172: R115–R124.



## Primer Adrenal Yetmezlik

50. Sidhu RK, Hawkins DF. Prescribing in pregnancy. Corticosteroids. *Clin Obstetrics Gynaecol* 1981;8: 383-404.
51. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162: 597–602.
52. Omori K, Nomura K, Shimizu S, et al. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocrine Journal*. 2003;50: 745–752.
53. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, et al. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292: 1185–1186.
54. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 $\alpha$ -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98: 161–171.
55. Johannsson G, Falornit A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clinical Endocrinology*. 2015;82: 2-11.
56. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91: 4849–4853.
57. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2008;69: 697–704.
58. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, et al. What effects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45: 92-95.
59. Fichna M, Fichna P, Gryczyn'ska M, et al. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. *Endocrine*. 2010;37: 349–360.
60. Myhre AG, Aarsetøy H, Undlien DE, et al. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38: 511–515.
61. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 4133-4160.