



## İleri Yaşta Primer Adrenal Yetmezliğine Bağlı Ciddi Hiponatremi: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Barış Önder PAMUK<sup>1</sup>  
Sevgi POLAT<sup>2</sup>  
Gülseren PAMUK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi  
Üniversitesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji Bilim Dalı,  
İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği,  
İzmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Aile Hekimliği Kliniği,  
İzmir, TÜRKİYE

Hiponatremi en sık görülen elektrolit bozukluğu olup yaşlı hastalarda yaygın bir hastane yatış nedenidir. Hiponatremi adrenal yetmezliğin ilk bulgusu olabilir. Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hiperglisemi, hormonal bozukluklardan hipotiroidi, adrenal yetmezlik, tiazid grubu diüretik ve antipsikotik ilaçların kullanımları hiponatremi nedenlerini oluştururlar. Yaşlı hastalarda hiponatremi ek kardiyak, hepatik ve renal yetmezlikler nedeniyle daha sık görülmekte ve hiponatremi bu hastalıkları daha komplike hale getirebilmektedir. Adrenal yetmezlik tanısı, çoğu zaman hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz ve hipotansiyonla karakterizedir. Tüberkülozda adrenal bez tropizmi zayıf olmasına karşın halen adrenal yetmezliğin en sık sebeplerinden olup mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Semptomlar adrenal yetmezliğin gelişme hızına ve adrenal bez tahribatının yaygınlığına göre değişir; bulantı, kusma, baş ağrısı, kas krampları, patolojik refleksler, konvulziyon, koma gibi beyin ödemeğine bağlı olarak oluşan bulgularla karşımıza çıkabilir. Adrenal yetmezlikte araya giren bir hastalık, fiziksel ve psikolojik travma ile tetiklenen bir kriz ortaya çıkıncaya kadar tanı konulmamış olabilir. Eşlik eden diğer hastalıkların (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi) semptom ve bulguları ile klinik olarak ortaya çıkabilir. Acil servisten hiponatremi nedeniyle konsülte edilen, kronik primer adrenal yetmezlik tanısı konulup tedavi edilen hastadan yola çıkarak yaşlı hastalarda hiponatremi ve adrenal yetmezlik birikteliğini, bu konudaki literatür ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı hasta, adrenal yetmezlik, hiponatremi.

### Severe Hyponatremia with Primary Adrenal Insufficiency in Elderly: A Case Report and Review of Literature

Hyponatremia is the most common cause of electrolyte disorders and also a common cause of hospitalisation in older people. The causes of hyponatremia involved congestive heart failure, liver failure, hyperglycemia, using of thiazide and antipsychotics and the hormonal disorders like hypothyroidism, adrenal failure. In older people, hyponatremia seen more frequently because of the comorbid diseases and these diseases may be more complicated with the hyponatremia. Adrenal failure is often accompanying with hyponatremia, hyperpotasemia and hypotension. Tuberculosis is a common cause of adrenal failure and the mechanism of action has not been understood exactly. The symptoms and signs of adrenal insufficiency depend on the rate and extent of loss of adrenal function, and the symptoms develop because of cerebral edema. Symptoms consist of nausea, vomiting, headache, muscle cramps, convulsion, coma. Adrenal failure can not be recognised until the adrenal crisis triggered by an illness or a stress factor. In this case report, we presented a chronic hyponatremia case with adrenal failure in an elderly patient

**Key Words:** Elderly patient, adrenal insufficiency, hyponatremia.

**Geliş Tarihi** :30.12.2012  
**Kabul Tarihi** :16.04.2013

#### Yazışma Adresi Correspondence

Barış Önder PAMUK  
İzmir Katip Çelebi  
Üniversitesi Atatürk  
Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi,  
İç hastalıkları Anabilim  
Dalı, Endokrinoloji Bilim  
Dalı  
İzmir- TÜRKİYE

[bopamuk@gmail.com](mailto:bopamuk@gmail.com)

#### Giriş

Hiponatremi tüm yaşlarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve bağlı olduğu nedene bağlı olarak değişik klinik tablolarla (Övolemik, hipovolemik ve hipervolemik ) karşımıza çıkmaktadır. Yaşlı hastalarda eşlik eden kalp yetmezliği, hipertansiyon nedeniyle diüretik kullanımı gibi nedenlerle oluşan hiponatremi günlük pratikte çok sık olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Burada yaşlı hastalarda sık gördüğümüz hiponatremi kliniğinde çok nadir olarak etiolojide yer alan adrenal yetmezlik olgusunu sunmayı ve bu konudaki farkındalığı artırma amaçlandı.

#### Olgu Sunumu

Bilinen ek hastalığı olmayan 80 yaşında erkek hasta acil servise 15 günden beri devam eden bulantı, kusma ve son altı ayda altı kilogram vücut ağırlığı kaybıyla başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde TA: 90/65 mm Hg olarak ölçüldü, dehidrate, kaşektik görünümdeydi ve cilt rengi de koyuydu. Geliş biyokimyasında kan şekeri:80mg/dl sodyum:118mEq/l, potasyum: 4.5mEq/L, klor: 95 mmol/L, BUN: 28 mg/dL, kreatinin:0.7mg/dL saptandı. Spot idrar sodyumu:18mEq/L ölçüldü. Kan gazı analizinde, pH:7.38, PaO<sub>2</sub>:87 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 40mmHg, HCO<sub>3</sub>: 26mEq/L saptandı. Herhangi bir nörolojik bulgu saptanmadı. Hemogramında, Hb:9.5 g/dL, MCV: 87

saptandı. İdrarda 1+ keton dışında ek patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya hipotonik hipovolemik hiponatremi (serum ozmolalitesi:245mosm/kg) olduğu düşünülerek sıvı desteği sağlandı ve hipertonic (%3 NaCl) sıvı infüzyonları yapıldı. Hastanın idrarında piürisinin olması ve CRP'nin 15 olarak saptanması nedeniyle seftriakson başlandı ve takibinde antibiyoterapi ile CRP değerleri geriledi. Hastanın anemisi nedeniyle istenen ferritin:466 g/L,Vitamin B12: 930 pg/ml, folik asit: 3.45 pg/ml olarak saptandı. Periferik yaymasında %60 lenfosit, %36 monosit ve eritrositlerde belirgin anizozitoz, hipokromi ve yer yer makrositoz saptandı. Hastaya myelodisplastik sendrom ön tanısıyla yapılan kemik iliği aspirasyonunda, biyopsisinde sellülariteri %10, miyeloid hücre serilerinde baskılanma ve retiküler lif derecesi: 1 olarak saptandı. Kontrol sodyum: 136 mmol/l olması üzerine hasta hemotoloji poliklinik takibi ile taburcu edildi. Hastanın iki ay sonra bulantı, kusma titreme şikayetleriyle acil servise tekrar başvurusunda sodyum:125mmol/l, WBC:3.5/mm<sup>3</sup>, Hb:9.4 gr/dl, PLT:111000 ateş:38°C derece ve sedimentasyon değeri 98mm/saat olarak saptandı. Başlangıçta hastanın tekrarlayan hiponatremisinin öncelikle gastrointestinal sıvıların kaybına bağlı olduğu düşünülse de hipertonic sıvı replasmanlarına yanıt alınamaması kilo kaybı ve kaşektik görünümü nedeniyle uygunsuz ADH sendromu ön tanısı düşünülerek düşünülerek, olası maliniteyi ekarte etmek amacıyla tüm batın, toraks bilgisayarlı tomografileri çekildi. Sağ akciğer üst zonlarda plevral kalınlık artışı, sekel fibrotik değişiklikler ve batın BT'de hepatosplenomegali saptandı. Hastanın sodyum değerlerinin %3 NaCl infüzyonlarına rağmen artmaması nedeniyle, övolemik hiponatremi nedenleri göz önüne alınarak tiroid fonksiyon testleri istendi ve normal olarak değerlendirildi. Hiponatremi yapabilecek ilaç öyküsü yoktu. Hastada adrenal yetmezliğin araştırılması için bazal kortizol ve ACTH düzeyleri istenildi. Bazal kortizol:6 µg/dl, ACTH:75pg/ml saptandı. Hastaya Synacten uyarı testi (250 mcg /İM) yapıldı. Hastanın stres sonrası yanıt olarak kortizol:8.5 µg/dl, olarak saptandı. Hastaya adrenal yetmezlik tanısıyla prednol 100mg /gün başlandı ve kademeli olarak doz düşürüldü. Klinik bulgular ve laboratuvar değerleri dramatik olarak düzeldi. Sodyum 133meq/l olarak saptandı. Hipofiz MR'ı çekilen hastada radyopatolojik bulgu saptanmadı ve hastada kronik primer adrenal yetmezlik tanısı konularak tedavisi başlandı. İdame tedavisi deltacortril 7.5 mg olarak düzenlenen hasta endokrinoloji poliklinik kontrolü ile taburcu edildi.

### Tartışma

Adrenal yetmezlik, hiponatreminin nadir sebeplerinden biridir. Hiponatremi nedenleri ayrıntılı dökümanite edilse de; Adrenal yetmezlik tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle, tanı konulması güçtür ve erken tanı konulması için yüksek klinik şüphe gerektirir. Tanı konulması hayati önem taşır bu nedenle aydınlatılmayan tüm hiponatremilerde serum kortizol düzeyi mutlaka gönderilmelidir. Ancak sadece bazal

kortizol düzeyi ile dışlanmamalı ve ACTH uyarı testi de yapılmalıdır (1).

Hiponatremi tanımı değişik klinik laboratuvarlarda değişiklik gösterse de, genellikle 135 mEq/L altı olarak kabul edilmektedir. Hiponatremi saptanan hastada serum osmolaritesi hesaplanmalı ve hiponatreminin gerçek olup olmadığı saptanmalıdır. Düşük serum osmolaritesi (<275 mOsm) olan hastalarda hiponatremi etyolojisinin araştırılması için iki tür sınıflama sistemi mevcuttur. İlki hastanın volüm durumuna göre, ikincisi ise dolasan ADH düzeylerinin artmış yada baskılı olmasına göre (2).

Serum osmolaritesinin normal olduğu durumlar psödohiponatremi yada izotonik hiponatremi olarak adlandırılan: hiperlipidemi, hiperproteinemi ve hiperglisemi durumlarıdır (2).

Hipotonik hiponatremi ise hastanın volüm durumuna göre sınıflandırılır;

Hipovolemik hiponatremiler spot idrar sodyumu baz alınarak sınıflandırılır;

Renal kaynaklı kayıplar (idrara Na: >20 mEq/L): tuz kaybettiren nefropatiler, diüretikler, mineralokortikoid eksiklikleri, glukoz ve mannitole bağlı osmotik diürez; ekstrarenal kayıplar (idrara Na<20 mEq/L): kusma, ishal, üçüncü boşluğa kayıplara bağlı olabilir (1, 2).

**Övolemik hiponatremi:** Total vücut sodyumunun normal olmasıyla birlikte vücut sıvısının artmasına bağlı olarak gelişen bir tablodur (Uygunsuz ADH sendromu, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, psikojenik polidipsi).

**Hipervolemik hiponatremi:** Total vücut sodyumunun artışına oranla total vücut sıvısında daha çok artış vardır (böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz v.b.).

Normal yada artmış serum osmolaritesi olan hiponatremi: Etanol entoksikasyonu, hiperglisemi, ilerlemiş böbrek yetmezliği, hipertonic mannitol kullanımı ile ilişkilidir.

Tedavi belirlenirken hiponatreminin gelişme hızı ve semptomların eşlik etmesi dikkate alınır. 48 saatten daha kısa sürede gelişen hiponatremide tedavi yapılmazsa kalıcı nörolojik hasar gelişebilir. Hasta % 5 dextroz veya %0.45 gibi hipotonik solüsyon alıyorsa derhal durdurulmalı semptomlar ortadan kalkıncaya kadar serum sodyum düzeyi günlük 1-2 mEq/L kadar artırılmalıdır.

**Sodyum açığı:** Vücut ağırlığı x 0.6 x (120- hastanın Na değeri) olarak hesaplanır. Verilecek sıvı eğer %3 lük NaCl olacaksa (513 mEq/L) bu iki değer birbirine oranlanarak ne kadar verileceği hesaplanır. 48 saatten daha uzun sürede gelişen hiponatremi hızla düzeltilmemelidir. Aksi halde osmotik demiyelinizasyon gelişebilir. Günlük 12 mEq/L'i geçmeyecek şekilde, saatlik 1-1.5 mEq olarak düzeltilmesi ve esas olarak da altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. Hasta hipovolemikse %0.9 luk izotonik ile replasmanı;

hipervolemikse sodyum, sıvı kısıtlaması, diüretikler ve tüm bunlara refrakter olgularda dializ yapılır (3).

Adrenal yetmezlikte hiponatremi, hiperkalemi, kortizol ve aldosteron sekresyonundaki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar. Aldosteron potasyumun idrarla atılımını artırır. Ortaya çıkan hiperpotasemi ve hafif metabolik asidoz ile karakterize olan hipoaldosteronizm, renal tübüler asidoz tip 4 olarak adlandırılır. Bu bozuklukta sodyum atılımı değişkendir ve izole hipoaldosteronizmde hiponatremi belirgin olarak göze çarpmayabilir. Her ne kadar aldosteron sodyum reabsorbsiyonunu sağlasa da anjiotensin 2 ve norepinefrin azalan aldosterona bağlı sodyum reabsorbsiyonu kompanse eder (4).

Adrenal yetmezlikteki hiponatremi ADH sekresyonunun artmasına bağlı olarak gelişir (ADH sekresyonu: Kortizol salınımındaki azalmaya bağlı olarak gelişen hipotansiyon ve kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak gelişir). Bunun yanında, bir başka mekanizmada ADH'nın bir ACTH sekretagoku olmasına dayanır. Kortizol azalması negatif feed back etkiyle ACTH üzerinden ADH salınımını uyarır. Hiponatremi genellikle primer adrenal yetmezlikte görülür (2).

Kronik primer adrenal yetmezlik; Kronik yorgunluk, eforla kötüleşen ve yatak istirahati gerektiren halsizlik, belirli kas gruplarıyla sınırlı olmayan yaygın güçsüzlük, anoreksi ve kilo kaybı ile karakterizedir. Kilo kaybı genellikle anoreksi ile ilişkili olmakla birlikte dehidratasyonun da kilo kaybına katkısı vardır. Kilo kaybı bulantı, kusma, ishal ve kabızlık hiçbir zaman adrenal yetmezlik ilerlemeden gelişmez. Kusma ve karın ağrısı adrenal krizin habercisi olabilir. İshal ve sıvı kaybı krizi presipite edebilir. Gastrointestinal semptomların sebepleri net olarak bilinmemekte gastrodedonoskopi genellikle normal olarak saptanmakta ancak gastrik boşalma zamanı uzamış saptanabilmekte ve peptik ülser nadir olarak görülebilmektedir. Glukokortikoid tedavisine bağlı olarak da steatore bildirilmiştir.

**Hipotansiyon:** Çoğu hastada hipotansiyon varken, bazılarında sadece postural hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon aldosteron eksikliğine bağlı volüm eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Endotelin 1 ve adrenomedullin alfa gibi vazokonstrüktif peptid düzeyleri yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Adrenal yetmezlikte gelişen hiponatremi; mineralokortikoid eksikliğine bağlı volüm kaybı, sodyum kaybı ve kortizol eksikliğine bağlı artan vazopressin sekresyonundaki artışa bağlı olarak gelişir. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak % 65 hastada hafif hiperkloremik metabolik asidozla seyreden hiperpotasemi olabilir. Hiperkalsemi nadiren görülebilmektedir.

**Hipoglisemi:** Hipoglisemi infant ve çocuklarda, ACTH eksikliğine bağlı sekonder adrenal yetmezlik ve tip 1 diabetes mellitus ile birlikte görülen adrenal yetmezlik vakalarında yaygın olarak görülür. Kortizolün glukoneogenetik ve norepinefrinin hiperglisemik etkisinin kaybolması nedeniyle insülin sensitivitesi bu hastalarda artmıştır; uzamış açlıkta veya karbonhidrattan zengin bir

yemek sonrasında görülebilir. Enfeksiyon, ateş veya alkol alımı olmadan nadir görülür.

**Hiperpigmentasyon:** Çoğu zaman tüm primer adrenal yetmezliklerde en karakteristik fizik muayene bulgusudur. Biyolojik olarak aktif olan ACTH ve MSH'nin ön hormonu olan pro-opiomelanokortin artışına bağlı olarak gelişir. Artan MSH ile melanin artışı nedeniyle hiperpigmentasyon gelişir. Glukokortikoid tedavi ile hiperpigmentasyon birkaç günde solar ve birkaç ay içinde tamamen kaybolur.

**Seksüel disfonksiyon:** Kadınlarda aksiller ve genital kıllanmada azalma, libido azalması ve amenore (%25) oranında görülür. Erkeklerde androjen yapımı testislerde yapıldığından semptomlar kadınlardaki kadar belirgin olmamaktadır.

**Miyalji artralji:** Enzim düzeyleri ve kas biyopsisinde bir patoloji saptanmazken, fleksör kontraktürler olabilir tedavi ile bir kaç ayda düzelir.

**Psikiyatrik semptomlar:** Hafif orta organik beyin sendromu, konfüzyon, deliryum, koma, apati, depresyon, yaklaşık %20 hastada psikoz, ajitasyon, paranoid ajitasyonlar ve katatoni olabilir. Glukokortikoid tedavi ile birkaç gün içinde geçer. Sadece psikoz birkaç aya kadar uzayabilir.

**Vitiligo:** Yama tarzında, simetrik yerleşimli olarak yaklaşık %20 oranında görülür. Otoimmün olarak dermal melanositlerin destrüksiyonu sonucunda meydana gelir.

Bunlara ek olarak splenomegali, lenfoid hiperplazi, özellikle tüberkülozun etken olduğu vakalarda tonsiller hipertrofi, diş çürükleri %20 den az vakada ise 500/mm<sup>3</sup> ün üzerinde eozinofili (allerji ve enfeksiyon dışlanmalıdır) görülebilir (2, 5)

**Tanı:** 1. Serum kortizol düzeyi: Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi genellikle 10–20 µg/dL düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dL'nin altında bulunması adrenal yetmezliği düşündürür. Benzer şekilde, sabah kortizolünün 18–20 µg/dL(500–550 nmol/L) üzerinde bulunması da tanıdan uzaklaştırır (6).

2. ACTH uyarı testleri: Adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, bazal kortizol seviyesi 20 µg/dL üzerinde saptanmadığı sürece, uygulanması gereken bir testtir. Sentetik ACTH (1,24) 250 µg şeklinde IV veya IM olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Kortizol düzeyi, 18-20 µg/dL üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır. Testin 1 µg ACTH ile uygulanmasının, özgünlüğü ve duyarlılığı artırdığına dair çalışmalar vardır (7). Ancak ülkemizde bu dozda ticari formun olmayışı, klinik uygulamaya girmesini zorlaştırmaktadır. Uzun ACTH uyarı testi ve ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır (6, 8).

3. İnsülin tolerans testi: Hipofiz adrenal aks değerlendirilmesinde "altın standard" test olarak kabul edilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda, koroner kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalık hikâyesi bulunan

kişilerde ciddi yan etkilere neden olabilir. Test 8–10 saat açlık sonrası 0.1-0.15U/kg insülinin IV yoldan verilmesi sonrası oluşacak hipoglisemi esnasında ölçülen serum kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hipoglisemi esnasında kortizol düzeylerinin 18–20 µg/dl üzerine çıkması beklenir. Bunların dışında günümüzde metirapon testi, CRH uyarı testi gibi tanısal testlere nadiren gerek duyulmaktadır (9, 10).

Tedavideki yaklaşım, eksik olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerekirse androjenleri yerine koymaktır. Tedavide ideal bir glukokortikoid tedavisi; endojen kortizol ritmini taklit edebilmeli, metabolizması esnasında, bireyler arası değişkenlik az olmalı, kolay doz ayarlaması yapılabilirmeli, yan etkileri mümkün olduğunca az olmalıdır (11). Kısa etkili (hidrokortizon) ve uzun etkili (prednizolon, deksametazon) glukokortikoid replasman tedavilerinin başa baş karşılaştırmaları ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde yakın zamana kadar kısa etkili glukokortikoid ürünleri bulunmadığından, tedavide uzun etkili glukokortikoidler tercih edilmekteydi. Ancak çok yeni olarak ülkemizde 10 mg hidrokortizon ticari formu ile kullanıma girmiş bulunmaktadır. Hidrokortizonun biyoyararlanımı %100'e yakın olup oral alınımından 30 dakika içinde serum kortizol düzeyi hızla artmaktadır. Yüksek doz (25 µg/dL kadar) hidrokortizonun tek doz verilmesiyle kortizol bağlayıcı globulin (CBG) kapasitesi aşılır ve sonuç olarak serbest serum kortizol düzeylerinin artmasıyla kortizol hızla üriner filtrasyona uğrar, serum total kortizol düzeylerinin 25 mcg/dl'nin altına düşmesine neden olur. Bir çalışmada gösterilmiştir ki tek doz 25 mg hidrokortizon sonrası üriner serbest kortizol düzeyleri artmıştır ve serum düzeyleri azalmıştır. Ancak beş ayrı dozda 5 mg hidrokortizon verilmesi ile serum referans aralığının üzerinde düzeyler sağlanmıştır (12). Bu çalışmalar göstermiştir ki hidrokortizon kısa etkili olması nedeniyle iki veya üç dozda verilmesi, sağlıklı kişilerdeki günlük kortizol siklusunu birebir taklit etmektedir. Günde üç kez kullanılmasını öneren rejimlerde giderek azalan dozlarda sabah öğlen akşamüstü/ akşam (10/5/2.5 mg) olarak verilmesi önerilmektedir (13). İki dozda verilmesi planlanıyorsa diurnal ritmi taklit etmek amacıyla, günlük dozun 2/3 si sabah, 1/3 ü öğleden sonra uygulanır. Çoğu uzman araştırmacı sabah 10 mg öğleden sonra 5 mg (total doz 15-25 mg olarak değişmekte) verilmesini önermektedir. Hidrokortizonun mineralokortikoid aktivitesi de vardır. Bu nedenle fludrokortizon verilmesi planlanan olgularda fludrokortizon dozunun azaltılması gerekir. Hidrokortizonun dezavantajı diurnal ritmi tam olarak taklit edememesidir. Sabah dozu alındığında endojen serum kortizol konsantrasyonu sirkadyen kortizol pikini yapamadığından sabah erken saatlerde halsizlik mide bulantısı baş ağrısı gibi şikayetler olabilmekte ve sabah kortizol dozunun alınmasından 30 ila 60 dakika içinde şikayetler geçmektedir. Bu nedenle bazı hastalar

hidrokortizon başlangıç dozunu sabahın erken saatlerinde alıp birkaç saat daha uyurlar (13). Bu sorunun yavaş salınımlı preparatların geliştirilmesiyle aşılabacağı düşünülmektedir. Üzeri hızlı salınımlı hidrokortizon ile kaplı uzamış salınımlı çekirdek kombinasyonuna dayalı çift salınımlı tek doz alınan hidrokortizon preparatları günde 2 veya 3 doz alınan tabletlere alternatif olarak görülmektedir. Bir bildiride günde tek doz çift salınımlı hidrokortizon alan hastalarda üç kez alanlara kıyasla serum kortizol kan basıncı ve kilo kontrolünün daha fizyolojik olarak saptandığı belirtilmiş (14).

Uzun etkili glukokortikoidler multidoz ilaç alamayacak veya günde üç kez hidrokortizon alan, sabah erken veya gece geç saatlerde adrenal yetmezlik semptomu olanlarda yararlı olabilir. Prednizon 2.5-7.5 mg veya deksametazon 0.25-0.75 mg/gün olarak planlanmalıdır. Uzun etkili glukokortikoidlerin dezavantajı deksametazonun bireyden bireye değişen metabolizması nedeniyle uygun doz tahminindeki zorluktur. Bu nedenle çoğu zaman hastalar gereksiz fazla doz alabilmektedirler ve iyatrojenik Cushing kliniği zaman içinde gelişebilmektedir. Obez hastalarda metabolizasyon daha fazla olduğundan daha yüksek dozlarda replasman yapılması gerekir. Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir (3, 15).

Doz ayarının ACTH veya idrar serbest kortizolüne bakılarak yapılması önerilmez. Adrenal yetmezlik belirtilerinde düzleme dozun yeterli olduğunu, cushingoid bulguların oluşmaya başlamasına ise aşırı dozu işaret eder. Uzun süreli tedaviyle hiperpigmentasyonda azalma beklenir. Ciddi enfeksiyonlarda kullanılan glukokortikoid dozu 2-3 misline çıkarılabilir. Ameliyatlarda major stres durumlarında doz 10 misline kadar artırılabilir ve parantral tedaviye geçilmelidir (16).

Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0.1 mg/gün kullanılmaktadır. Ancak hidrokortizon kullananlarda 0.05 mg/gün yeterli olabilmektedir. Çok nadir hastada ise hidrokortizon ile birlikte 0.05 mg fludrokortizon alınmasıyla hipertansiyon, hipopotasemi rapor edilmiştir. Prednizolon yada deksametazon alan hastalarda ise fludrokortizon 0.2 mg/gün gerekli olmaktadır. Tedavi ile hipertansiyon gelişen hastalarda fludrokortizon dozu azaltılmalı ve diyetdeki sodyum miktarı kısıtlanmalıdır. Aşırı terleme nedeniyle su ve tuz kaybının olduğu yaz aylarında mineralokortikoid dozunun artırmak gerekebilir. Tedavi etkinliği, postural hipotansiyon bulgularının olmaması, ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal serum potasyum düzeylerinin normal sınırlarda olması ile değerlendirilir (17).

**Kaynaklar**

1. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2328-2339.
2. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2010; 17: 217-223.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1206-1212.
4. Galarza NJ, Diaz Ramirez D, Guzman F, Caballero JA, Martinez AJ. The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico* 1997; 89: 157-160.
5. Harder S, Baas H, Demisch L, Simon E. Dose response and concentration response relationship of apomorphine in patients with Parkinson's disease and end-of-dose akinesia. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998; 36: 355-362.
6. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clinical endocrinology* 1987; 26 : 221-226.
7. Thaler LM, Blevins LS, Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998; 83: 2726-2729.
8. Longui CA, Vottero A, Harris AG, Chrousos GP. Plasma cortisol responses after intramuscular corticotropin 1-24 in healthy men. *Metabolism: clinical and experimental* 1998; 47: 1419-1422.
9. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992; 75: 259-264.
10. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, et al. Comparison of adrenocorticotropin (ACTH) stimulation tests and insulin hypoglycemia in normal humans: low dose, standard high dose, and 8-hour ACTH-(1-24) infusion tests. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999; 84: 3648-3655.
11. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2008;159: 811-817.
12. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology* 2010; 72: 297-304.
13. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clinical endocrinology* 2004; 61: 367-75.
14. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 473-481.
15. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009; 160: 993-1002.
16. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical care medicine* 2008; 36: 1937-1949.
17. Jadoul M, Ferrant A, De Plaen JF, Crabbe J. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991; 14: 87-91.