T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ADRENAL YETERSİZLİĞİN TANISINDA DÜŞÜK VE STANDART DOZ ACTH UYARI TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Betül KAYMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ADRENAL YETERSİZLİĞİN TANISINDA DÜŞÜK VE STANDART DOZ ACTH UYARI TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Betül KAYMAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman yardımcı olan saygıdeğer hocam Sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Klinik deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan ve her konuda bize yol gösteren, tez alanında çalışmalarıma kılavuzluk eden her daim desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Tezimi hazırlama süresince yardımlarını esirgemeyen, hoşgörülü ve anlayışlı tavırları ile bana yol gösteren, bilgi birikim ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. M. Masum CANAT'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, destekleriyle yanımızda olan bizlere yol gösteren tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma,

Dört yılımı keyifle paylaştığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

İç Hastalıkları Kliniğinde büyük özveri ile çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen, her daim bana yol gösteren sevgili babam Mehmet KAYMAK'a, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim binbir fedakarlıklarla beni yetiştiren her zor anımda büyük destek veren canım annem Gülsüm KAYMAK'a, her zaman sevgisini yanımda hissettiğim canım kardeşlerime ve hayatıma neşe katan yeğenlerime en içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Betül KAYMAK

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Hipotalamik-Hipofizer Birim Anatomisi ve Fizyolojisi 3
2.1.1. Hipotalamus 3
2.1.2. Hipofiz Bezi 3
2.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal AKS 5
2.3. Adrenal Bez Anatomi ve Histolojisi 6
2.4. Steroidlerin Biyosentezi 7
2.4.1. Glukokortikoid Biyosentezi ve Glukokortikoid Fizyolojisi 8
2.4.1.1. Kortizolün Etkileri 9
2.4.2. Mineralokortikoid Biyosentezi 11
2.4.3. Androjenlerin Biyosentezi 11
2.5. Adrenal Yetersizlik 12
2.5.1. Primer Adrenal Yetersizlik 13
2.5.1.1. Primer adrenal yetersizlik etyolojisi 13
2.5.1.2. Primer adrenal yetersizlik klinik özellikleri 13
2.5.1.3. Primer adrenal yetersizlik laboratuvar bulguları 15
2.5.1.4. Primer adrenal yetersizlik tanı 15
2.5.2. Sekonder adrenal yetersizlik 16
2.5.2.1. Sekonder adrenal yetersizlik tanı 16
2.5.3. Tersiyer adrenal yetmezlik 17
2.5.3.1. Tersiyer adrenal yetmezlik tanı 17

2.6. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksın Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler 18
2.6.1. Bazal Testler 18
2.6.1.1. Bazal ACTH ölçümü 18
2.6.1.2. Bazal Serum Kortizol Düzeyi 19
2.6.2. Dinamik Testler 20
2.6.2.1. ACTH Stimülasyon Testleri 20
2.6.2.2. İnsülin Hipoglisemi Testi 21
2.6.2.3. Glukagon Stimülasyon Testi 21
2.6.2.4. Metirapon Testi 22
2.6.2.5. CRH Stimülasyon Testi 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24
3.1. Hasta Seçimi 24
3.2. Testlerin Uygulama Yöntemi ve Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü 24
3.3. İstatistiksel Yöntem 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ 44
7. KAYNAKLAR 45
8. ÖZGEÇMİŞ 52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon
İHT : İnsülin hipoglisemi testi
CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon
AVP : Arginin vazopressin
TRH : Tirotropin salgılatan hormon
GHRH : Büyüme hormonu salgılatan hormon
GnRH : Gonadotropin salgılatan hormon
TSH : Tiroid stimüle edici hormon
FSH : Follikül stimüle edici hormon
LH : Lüteinize edici hormon
PRL : Prolaktin
GH : Büyüme hormonu
HHA : Hipotalamus-hipofiz-adrenal
DHEA : Dehidroepiandrosteron
DHEA-S : Dehidroepiandrosteron sülfat
c-AMP : Siklik adenozin monofosfat
CBG : Kortizol bağlayıcı globulin
PTH : Parathormon
ACE : Anjiotensin konverting enzim
MSH : Melanosit uyarıcı hormon
POMC : Proopiomelanokortin
GST : Glukagon Stimülasyon Testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer ve sekonder adrenal yetmezlik nedenleri 18
Tablo 2: Adrenal yetmezlik şüphesi olan hastaların genel özellikleri 26
Tablo 3: Düşük doz ACTH stimülasyon testinde, test dakikalarına göre ortanca kortizol düzeyleri 26
Tablo 4: Standart doz ACTH stimülasyon testinde, test dakikalarına göre ortanca kortizol düzeyleri 27
Tablo 5: Düşük doz ve standart doz ACTH stimülasyon testinde, bazal kortizol değerine göre artış yüzdesi 28
Tablo 6: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre elde edilen ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri 29
Tablo 7: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre sensitivite-spesifite ve PPD-NPD yüzdeleri 30
Tablo 8: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre pozitif ve negatif prediktif sayısal değerleri 31
Tablo 9: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri 31
Tablo 10: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların sensitivite-spesifite ve PPD-NPD yüzdeleri 31
Tablo 11: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların pozitif ve negatif prediktif sayısal değerleri 32
Tablo 12: Bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetmezliğin tespiti için yapılan ROC analizi istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri 33
Tablo 13: Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testlerinin pik kortizol değerlerine göre uyumu 34
Tablo 14: Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testinde pik kortizol değerlerinin karşılaştırılması 36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hipofiz bezi anatomisi 4
Şekil 2. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks 5
Şekil 3: Adrenal bez histoloji 6
Şekil 4: Steroid hormon sentezi 7
Şekil 5: Adrenal bez yapısı ve görevleri 12
Şekil 6: Primer adrenokortikal yetersizlikte el ayası, bukkal mukoza hiperpigmentasyonu (A,E), Tırnak pigmentasyonu (D) ve vitiligo (B,C). 14
Şekil 7. Düşük doz ACTH uyarı testi 0. Dk, 30. Dk ve 60. Dk değerlerinin grafiği. 27
Şekil 8. Standart doz ACTH uyarı testi 0. Dk, 30. Dk ve 60. Dk değerlerinin grafiği 28
Şekil 9. Düşük doz ve standart doz ACTH testlerinde bazale göre artış yüzdelerinin grafiği 29
Şekil 10. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği 30
Şekil 11. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin primer adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği 32
Şekil 12. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin sekonder adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği 33
Şekil 13. Bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği 34
Şekil 14. Düşük doz ACTH testi 30. Dk ile standart doz ACTH testi 30. Dk değerleri arasındaki korelasyon grafiği 35
Şekil 15. Düşük doz ACTH testi 60. Dk ile standart doz ACTH testi 60. Dk değerleri arasındaki korelasyon grafiği 35
Şekil 16. Düşük doz ACTH testi 30. Dk ile standart doz ACTH testi 30. Dk değerlerinin grafiği 36
Şekil 17. Düşük doz ACTH testi 60. Dk ile standart doz ACTH testi 60. Dk değerlerinin grafiği 37

ÖZET

ADRENAL YETERSİZLİĞİN TANISINDA DÜŞÜK VE STANDART DOZ ACTH UYARI TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Düşük doz ACTH stimülasyon testinin cut-off değerlerinin doğruluğunun değerlendirilmesi ve adrenal yetersizliği teşhis etmede düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine 2013-2019 yılları arasında başvuran klinik olarak adrenal yetmezlik şüphesinin olduğu, yapılan tetkiklerinde bazal kortizol düzeyi 3-18 µg/dl arasında saptanan 18 yaş üzeri ve 80 yaş altı toplam 115 hasta alındı. Tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan laboratuvar testleri ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik olarak düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine verilen yanıtlar hastane arşivinden dökümante edildi. Hastalar düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine verilen yanıtlara göre 2 gruba ayrıldı.1. Grupta, 1 µg ACTH uyarı testine 30-60. Dakikada verilen yanıt yetersiz olup (<18µg/dl); 250 µg ACTH uyarı testine yeterli düzeyde yanıt (>18 µg/dl) alınan hastalar alındı.2. Grupta, her iki teste de yeterli yanıt vermeyen hastalar alındı. Adrenal yetersizlik saptanmayan 1. Grup ile primer veya sekonder adrenal yetersizlik saptanan 2. Grup arasında düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine 30-60. dakikada verilen yanıtlar ve bazal serum kortizol değerine göre serum kortizolündeki artış miktarı karşılaştırıldı. Adrenal yetersizlik teşhisinde düşük doz ACTH uyarı testinin optimal cut-off değeri ve teşhis doğruluğu incelendi.

Bulgular: Ortalama pik hormon değerleri karşılaştırıldığında 250 µg ACTH uyarı testinde elde edilen değerler, 1 µg ACTH uyarı testinde elde edilen değerlere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dakikada cut-off değerinin en düşük pik kortizol yanıtı 16 µg/dl bulundu. Düşük doz ACTH uyarı testine kortizol cevabı >16 µg/dl alındığında %100 Sensitivite, %35,64 Spesifite, %17,72 PPD ve %100,00 NPD elde edilmiştir. Bazale göre artış

yüzdesi standart doz ACTH uyarı testinde daha fazladır; fakat bazale göre artma yüzdesi, adrenal yetersizlik teşhisi için kullanılmasında anlamlı bulunmamıştır.

Sonuçlar: Literatür verilerine bakıldığında, dinamik testlere yanıt olarak kortizolün optimal kesme değerleri hakkında ortak görüş elde edilememiştir. Düşük doz ACTH stimülasyon testinde cut-off değer 16 µg/dl alındığında yalancı pozitif hasta sayısında anlamlı fark olmayıp; yalancı negatif hasta sayısının hiç olmadığı görüldü. Bu çalışma bize düşük doz ACTH stimülasyon testinin klinik kullanımdaki faydasını ve standart doza alternatif olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Adrenal yetersizlik, düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testi

ABSTRACT

COMPARISON OF LOW AND STANDARD DOSE ACTH STİMULATION TEST IN THE DIAGNOSIS OF ADRENAL FAILURE

Objective: It was aimed to evaluate the accuracy of cut-off values of low dose ACTH stimulation test and to compare low dose and standard dose ACTH stimulation tests in diagnosing adrenal insufficiency.

Matherials and method: Totally 115 patıents were taken over 18 years old and under 80 years of age were admitted to the study who were applied to Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital of Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic between 2013-2019, that suspected clinically adrenal failure whose basal cortisol level was found between 3-18 µg /dl. Laboratory tests made for diagnosis, follow-up and treatment and electronic records in automation systems were evaluated retrospectively. Clinically responses to low dose and standard dose ACTH stimulation test were documented from the hospital archive. Patients were divided into two groups according to the responses given to low dose and standard dose ACTH stimulation test. In group 1, the response given to the 1 µg ACTH stimulation test at 30-60 minutes is inadequate (<18 µg/dl); Patients who received a sufficient response (> 18 µg/dl) to the 250 µg ACTH stimulation test were included. In group 2, patients who did not respond adequately to both tests were included. Between the 1st group without adrenal insufficiency and the 2nd group with primary or secondary adrenal insufficiency, responses given per minute in 30-60. minutes were compared with the increase in serum cortisol across the basal serum cortisol value. In the diagnosis of adrenal insufficiency, the optimal cut-off value and diagnostic accuracy of the low dose ACTH stimulation test were examined.

Results: When the average peak hormone values are compared, the values obtained in the 250 µg ACTH stimulation test, It was found to be significantly higher than the values obtained in 1 µg ACTH stimulation test ($p < 0.001$). In the low dose ACTH stimulation test, the lowest peak cortisol response of cut-off value was found as 16 µg/dl in 30 minutes. When cortisol response> 16 µg/dl was taken to the low dose ACTH stimulation test, 100% Sensitivity, 35.64% Specificity, 17.72% PPD and

100.00% NPD were obtained. Percentage increase over baseline is higher in standard dose ACTH stimulation test; however, the percentage of increase compared to baseline was not significant in its use for the diagnosis of adrenal insufficiency.

Conclusıons: Considering the literature data, there was no consensus about the optimal cut-off values of cortisol in response to dynamic tests. When the cut-off value of 16 µg/dl was taken in the low dose ACTH stimulation test, there was no significant difference in the number of false positive patients also no number of false negative patients was observed. This study showed us the benefit of low dose ACTH stimulation testing in clinical use and may be an alternative to standard dose.

Key words: Adrenal insufficiency, low dose and standard dose ACTH stimulation test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal yetersizlik hayatı tehdit eden bir hastalıktır, tanıda gecikilmesi halinde hastanın ölümüne yol açabilir. Adrenal yetersizlik çok farklı klinik tablolara sebep olabilir. Adrenal yetersizlik tanısı klinik şüphe ile başlar. Sabah ölçülen serum kortizol seviyesinin 3 µg/dl'nin altında olması durumunda adrenal yetersizlik kesin olarak düşünülmelidir. Bu düzeyin 10 µg/dl'nin altında olması durumunda adrenal yetersizlik olasılığı akla getirilmelidir (1,2).

Bazal kortizol düzeyi 3-18 µg/dl arasında kalan ve klinik olarak adrenal yetersizlik şüphesinin olduğu hastalarda dinamik uyarı testlerine ihtiyaç vardır. Uyarı testleri kortizol sekresyonunun yeterliliğinin gösterilmesinde ve primer, sekonder nedenlerin ayırımında faydalı olur. Adrenal yetersizlik açısından HHA aksı değerlendiren mevcut dinamik testler; insülin hipoglisemi testi (İHT), standart doz (250 µg)ACTH stimülasyon testi, düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon stimülasyon testidir (3).

Yetersiz adrenal rezervi olduğu düşünülen hastalarda İHT altın standart test olmasına rağmen hipogliseminin oluşturacağı risklerden dolayı öncelikle ACTH uyarı testlerinin yapılması tercih edilir. Son yılllarda yaygın olarak kullanılan düşük doz ACTH uyarı testinin adrenal bezler için daha fizyolojik bir uyarı olduğu, adrenal bezi yeteri kadar uyarabilecek kapasitede olduğu düşünülmektedir. İlk aşamada uygulanan düşük doz ACTH uyarı testine alınan yanıt

3-18 µg/dl arasında geldiği zaman adrenal yetersizlik ekarte edilemeyeceği için standart doz ACTH uyarı testi yapılır. Standart doz ACTH uyarı testinde; 30 ve 60. Dakikaların herhangi birisinde kortizol değerinin 18 µg/dl'nin üzerinde olması adrenal yetersizliği ekarte ettirir (4). Bunun altındaki değerler adrenal yetmezlik tanısını koydurur, ancak ACTH uyarı testleri ile primer, sekonder adrenal yetersizlik ayırımını yapmak için yeterli olmaz.

Birkaç hafta önce başlamış hipofizer kökenli adrenal yetersizlik durumunda (erken dönem hipofiz cerrahisi gibi), adrenal bezlerin atrofiye uğraması açısından yeterli zaman geçmemiş olacağından standart doz ACTH uyarı testi yanlış olarak normal cevap verebilir. Son zamanlarda düşük doz ACTH uyarı testinin, standart doz

ACTH uyarı testinden sekonder adrenal yetersizlik (hipofiz cerrahisi sonrası erken dönem gibi) tanısı koymada daha üstün olduğu düşünülüyor (5).

Adrenal yetersizliğin değerlendirilmesinde çeşitli testler uygulanabilir; fakat synacthen testi ucuz, yan etkisinin az ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle oldukça sık kullanılmaktadır. Düşük doz ACTH uyarı testine verilen yanıtta optimal tanısal değerlerine uygun ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Literatürde düşük doz ACTH stimülasyon testinin optimal eşik değerini ve teşhis doğruluğunu belirlemek için yapılmış olan çalışmalar vardır. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada düşük doz ACTH testi için yeterli kortizol eşik değerinin 12.5 µg/dl olduğunu göstermiştir (6). Yapılan bazı çalışmalarda düşük doz ACTH uyarı testine 30. veya 60. Dakikada verilen yanıtın 0. Dakikaya göre 7 µg/dl veya 2 katı düzeyinde artışın olması ileri sürülmektedir (7).

Çalışmanın amacı; adrenal yetersizlik şüphesi olan hastalarda; düşük doz ACTH stimülasyon testinin eşik değerlerinin doğruluğunu standart doz ACTH stimülasyon testi referansı ile karşılaştırmak ve optimal değeri ve teşhis doğruluğunu belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTALAMİK-HİPOFİZER BİRİM ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Hipotalamus

Hipotalamus memelilerde homeostazı devam ettiren beyin yapısıdır. Homeostazın hipotalamik kontrolü, endokrin, otonom ve davranış yanıtlarının eşgüdümünü sağlayan nöronların hipotalamusta bulunması ile ilgilidir. Beynin limbik sistemini oluşturan nöronlarla hipotalamik nöronlar sinaps yapar. Böylece hipotalamusun beynin diğer bölgelerinden gelen uyaranlarla çalışması sağlanır. Hipotalamus duyusal ve hormonal uyarıları birleştirir ve önemli regülatuar yerlere efferent motor uyarılar göndererek eşgüdümlü cevapların oluşmasını sağlar. Hipotalamustan salınan hormonlar; arjinin vazopressin (AVP), oksitosin, tirotropin salgılatan hormon (TRH), kortikotropin salgılatan hormon (CRH), büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH), somatostatin, gonadotropin salgılatan hormon (GnRH), dopamin olarak sayılabilir (8).

2.1.2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur.

Hipofiz bezi, hipofiz sapı ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusta median eminense bağlıdır.

Hipofiz kanlanması fazla miktarda olan bir bezdir. Hipotalamusun median eminens bölgesinde çok sayıda halkadan oluşan kapiller ağ vardır. Bu kapiller ağ süperior hipofiz arterinin dalllarından meydana gelir. Bu kapilllerdeki kan, hipofiz bezinin anterior lobundaki sinüzoidlere boşalan uzun portal venlere dökülür. Ayrıca nörohipofizden çıkan ve yine hipofiz sinüzoidlerinde sonlanan kısa portal damarlar vardır. Hipotalamus ve hipofiz arasındaki kısa ve uzun tip portal dolaşım sayesinde hipotalamusta üretilen salgılatıcı ve inhibitör hormonlar sistemik dolaşıma katılmadan hipofiz bezine ulaştırılır. Portal venlerdeki kan akışı median eminensten hipofize doğrudur. Hipofiz bezinden median eminense doğru retrograd akım da vardır ve bunun sayesinde lokal geri besleme mekanizmalarının işlemesi sağlanır (9).

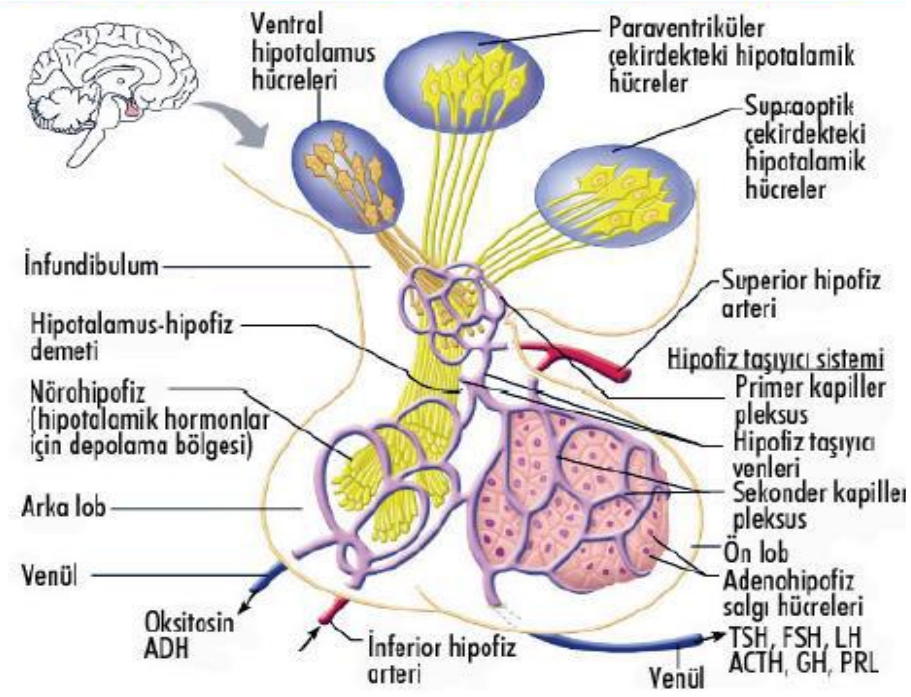
Hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olarak başlıca iki kısma ayrılır (Şekil 1). Adenohipofiz 3 ayrı lobdan oluşur. Pars distalis, pars intermedia ve pars

tuberalisten oluşur. Nörohipofiz ise; pars nevroza, infundibuler sap ve median eminensten oluşur.

Ön hipofizin salgı kontrolü portal-hipofizeal damar sistemi ile iletilen hipotalamustan salgılanarak hipofiz hormon salınımını etkileyen hormonlar aracılığıyla düzenlenir. Adenohipofizdeki hücre tipleri somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tirotrop ve gonadotroplardır. Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık %30-40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar ve %20 kadarı adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca %3-5'i kadardır.

Bu hücrelerin sekretuar özellikleri, hipotalamik etki ile etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feed-back ile kontrol edilir. Anterior hipofizden salınan başlıca hormonlar; Tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), büyüme hormonu (BH)'dur (10).

Arka hipofiz hormonları; hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilip, nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin 2, oksitosin nörofizin 1 ile taşınır (11).



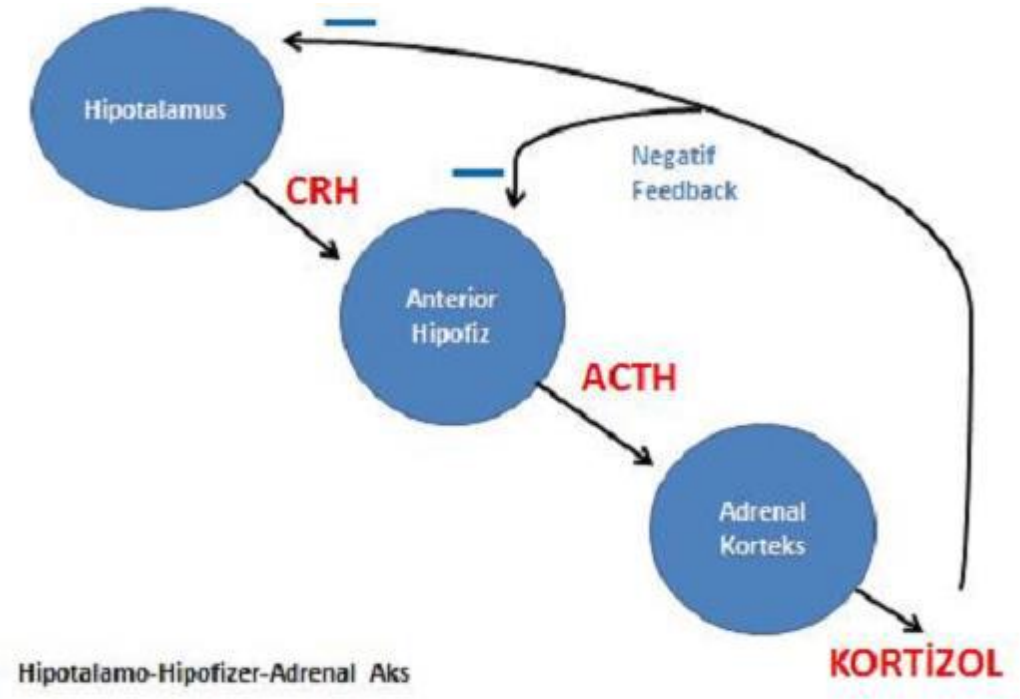
Şekil 1:Hipofiz bezi anatomisi

2.2. HİPOTALAMİK-PİTÜİTER-ADRENAL AKS

Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir.

Hipotalamustan salınan CRH; pro-opiomelanocortinden meydana gelen ACTH, beta-endorfin, beta-lipotropin, melanosit uyaran hormon ve diğer peptidlerin salınmasını sağlar. Hipotalamustaki paraventriküler çekirdekte sentezlenen CRH; episodik ve sirkadyen olarak hipofizeal-portal damar sistemine salınır, anterior hipofizden ACTH salınımını uyarır ve ACTH salınımının sirkadyen ritmini de düzenler. ACTH sirkadyen bir ritm ile pulsatil özellikte salınır ve uyanmayla en yüksek değerlere ulaşır; gün içinde seviyeleri düşerek akşam en düşük düzeylere iner.

ACTH; anterior hipofizde proopiyomelanokortinden sentezlenen; 39 aminoasitten oluşan polipeptid yapılı bir hormondur. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülatasını uyararak kortizol salgılanmasına neden olur. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez arasındaki bu etkileşime hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks adı verilmektedir. Adrenalden salgılanan kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif feed-back etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır (12). (Şekil 2)



Şekil 2. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks

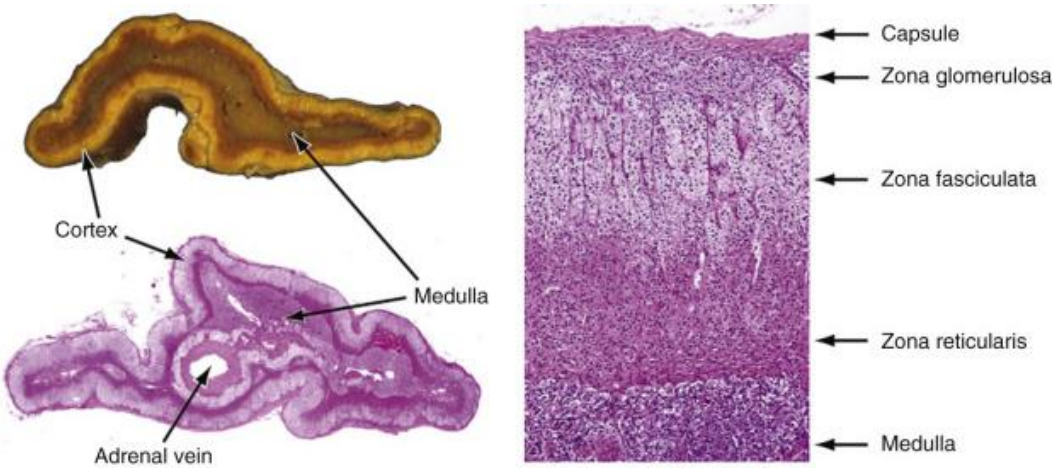
ACTH; plazma proteinlerine bağlanmadan dolaşımda bulunur ve yarılanma ömrü 7-12 dakikadır. ACTH, adrenal korteks üzerindeki etkisini hücre yüzeyindeki G protein bağlı reseptörler ile etkileşime geçerek, cAMP üretimini stimüle ederek gösterir. Adrenal korteksten kortizolün 3 dakika içinde hızlı salınımı çoğunlukla adrenal hücrelerde kolesterol esterazın stimülasyonuna bağlı olarak kolesterol esterlerinin serbest yağ asidi ve kolesterole hidroliziyle sonuçlanır. ACTH'nın uzun süreli (saatler, günler süren) etkisi steroidogenezdeki enzimlerin transkripsiyonundaki artışı içerir (13).

ACTH sekresyonu adrenal korteks fonksiyonların sağlanması ve strese nöroendokrin cevapta çok önemlidir. Akut ve kronik stres oluşturan pek çok durum HHA aksı etkilemektedir. Stres, egzersiz, travma, hastalık, hipoglisemi gibi nedenlerden dolayı önce hipotalamustan CRH salgısı artar, bu da sırasıyla hipofizden ACTH, adrenalden kortizol salgılanmasıyla sonuçlanır (14).

HHA aksın bir veya birden fazla bölgesinde fonksiyon kaybı olması adrenal yetmezlik ile sonuçlanır.

2.3. ADRENAL BEZ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Adrenal bezler mezodermal orjinli korteks ve nöroektodermal orjinli medulla şeklinde gelişimsel, yapısal ve fonksiyonel olarak farklılık içeren iki endokrin organdan oluşur. Retroperitoneal yerleşimli adrenal glandlardan her biri, erişkin kişide 8-10 gr ağırlıkta olup %90'ını dış kesimde bulunan korteks; %10'unu en içteki medulla tabakası oluşturmuştur. Dışta fibröz bir kapsülle kaplanmıştır (Şekil 3).



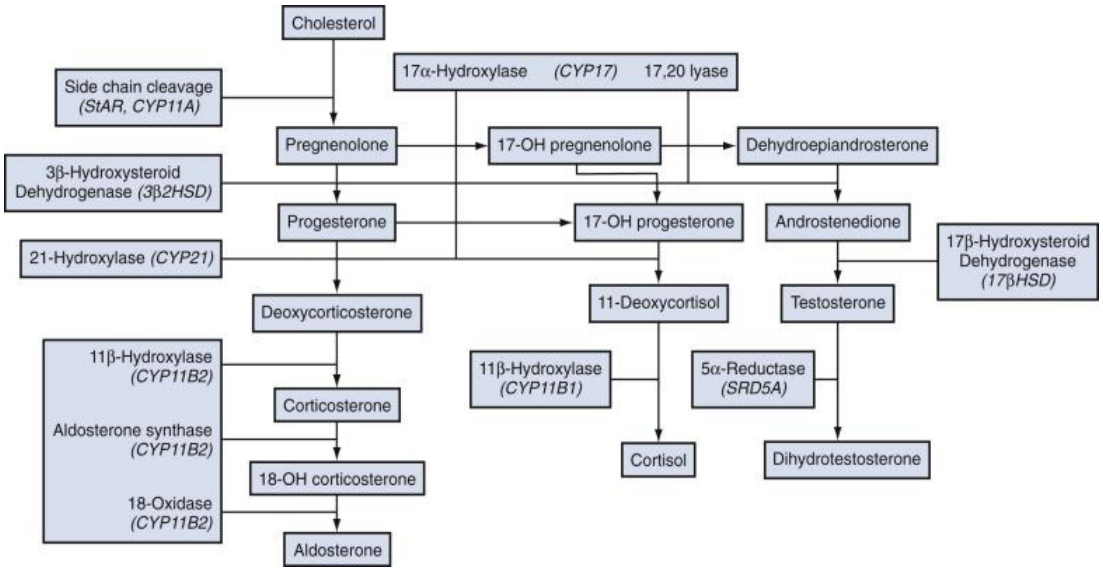
Şekil 3:Adrenal bez histoloji

Steroid hormonlar kortekste sentezlenirken, katekolaminler medullada üretilir. Adrenal korteks 3 temel steroidin üretildiği spesifik zonlardan oluşur.

1) en dış tabaka, zona glomerulosa, başlıca aldosteron olmak üzere mineralokortikoidleri üretir.
2) orta tabaka, zona fasikülata, başlıca kortizol olmak üzere glukokortikoidleri üretir.
3) en içteki tabaka, zona retikülaris, başlıca DHEA ve DHEA-S olmak üzere adrenal androjenleri üretir (15).

2.4. STEROİDLERİN BİYOSENTEZİ

Tüm steroidlerin öncül molekülü pek çok dokuda sentezlenebilen kolesteroldür. Hem diyetle alınan hem de vücutta sentezlenen kolesterolün bir kısmı steroid hormonların sentezinde kullanılır. Dolaşımdaki LDL-kolesterol ve ester kolesterol reseptör aracılı endositozla adrenal hücre içine alınırlar. Hücre içinde lizozomal enzimlerin etkisiyle serbest hale geçen kolesterol, kolesterol esterlerine çevrilerek yağ damlacıkları şeklinde depo edilir. Adrenal bez ACTH tarafından uyarıldığı zaman aktifleşen kolesteril esteraz, serbest kolesterolü yeniden oluşturur. Kolesterol bu aşamada mitokondriye taşınır ve sitokrom P450 sisteminde, kolesterol desmolaz enzimi aracılığı ile pregnenolona çevrilir. Bu aşama tüm steroid hormonların sentezinde hız kısıtlayıcı aşamadır (16,17). Pregnenolon; adrenal androjenlerin, glukokortikoid ve minerolokortikoidlerin sentezlendiği steroid öncülüdür (Şekil 4).



Şekil 4:Steroid hormon sentezi.

2.4.1. Glukokortikoid Biyosentezi ve Glukokortikoid Fizyolojisi

ACTH'nın kontrolü, CRH ve arginin-vazopressin aracılığı ile olur. AVP tek başına c-AMP seviyelerini yükseltemez ancak CRH'nın c-AMP düzeyini artırıcı etkisine katkıda bulunarak ACTH salınımı üzerinde etkili olur. Ön hipofizde ACTH'nın prekürsörü olan proopiomelanokortin salgılanır ve ondan da enzimatik ayrılma ile ACTH ortaya çıkar.

CRH ve ACTH'nın nöroendokrin kontrolü sirkadyen ritm yani santral sinir sisteminden epizodik salınım ile olur. Kortizol sentez ve sekresyonunda temel fizyolojik uyarı ACTH'dır. Stressiz koşullarda normal kortizol salınımı diürnal özellik göstermektedir. Uykunun ilk birkaç saatinde serum kortizol düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük düzeylere düşer, üç ile beşinci saatlerde artmaya başlar, altı ile sekizinci saatlerde maksimuma ulaşır. Uyku düzeni, ışık-karanlık etkisi bu dönemdeki sirkadyen ritim üzerinde etkilidir. Gün içinde yemek ve egzersiz ile aralarda yükselme gösterir. En yüksek kortizol değerleri sabah erken saatlerde (04.00-08.00) gözlenirken, en düşük değerler de gece geç saatlerde (02.00-04.00) saptanmaktadır. Stres durumlarında, akut veya kronik çesitli hastalıklarda kortizolün diürnal ritminin bozulduğu gözlenmektedir (18,8).

Cerrahi travma, majör hastalıklar, stres, santral sinir sistemi veya hipofiz hastalıkları, kortizol metabolizmasını etkileyen karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm kortizol salınımını artıran faktörlerdir (8,20).

Dolaşımdaki kortizolün büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır; bu plazma proteinleri kortizol bağlayıcı globulin (CBG), albumin ve α1 asit glikoproteindir. Kortizol %80-90 oranında kortizol bağlayıcı globulin (CBG)'e, %10-15 oranında albumine bağlanır ve yaklaşık %5-10 oranında serbest formda bulunur. En fazla CBG'e bağlanmaktadır. (CBG; transcortin olarak da bilinir (19).

CBG temel olarak hepatositlerden salgılanmakla beraber böbrek, endometrium ve akciğerde de üretim gerçekleşmektedir. Kritik hastalıklarda karaciğerden CBG yapımının azalması veya inflamasyon sırasında nötrofillerden salgılanan nötrofil elastazın CBG'yi bağlayarak kortizolü serbest bırakmasına bağlı CBG konsantrasyonları düşmekte ve serbest haldeki kortizol oranı artmaktadır. Kortizol konsantrasyonları yaklaşık 22-25 µg/dL'ye ulaştığında CBG doymuş hale gelmekte ve

bu değerin üstünde kortizol artışlarında serbest kısım göreceli olarak artmaktadır (21,22,23).

Steroid hormonlar etkilerini spesifik sitozolik reseptörler aracılığıyla gösterir. Glukokortikoidler için glukokortikoid reseptörleri, mineralokortikoidler için mineralokortikoid reseptörleri vardır. Glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörünün yapısal benzerlikleri mevcuttur. Glukokortikoidler yalnızca glukokortikoid aktiviteye sahip olmayıp bir miktar da mineralokortikoid aktiviteye de sahiptirler. Kortizol reseptöre bağlandıktan sonra kortizol-reseptör kompleksi nükleusa göç eder ve burada vücuttaki pek çok genin transkripsiyonunu etkiler. (24,29,30)

Kortizol başlıca karaciğer ve böbrekten metabolize edilir. Vücutta kortizol metabolizmasında rol oynayan iki önemli enzim mevcuttur.11 β- hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11 β-HSD-2) özellikle böbrekte mevcut olup aktif kortizolü inaktif kortizona çevirir. 11 β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β-HSD-1) ise karaciğerde bulunup inaktif kortizonu aktif kortizole çevirmektedir (25,26). Kortizol 5α ve 5β redüktaz enzimleri tarafından geri dönüşümsüz olarak inaktive edilir. Kortizolün 18-hidroksilasyon ve 6β-hidroksilasyon metabolitleri suda çözünürlüğü ve böbrek yoluyla atılımı arttırmaktadır. Kortizolün sadece % 1'lik kısmı idrardan değismeden atılır (27,28).

2.4.1.1. Kortizolün Etkileri

Kortizolün etkileri 4 ana başlık altında sınıflandırılır. Hipotalamus ve ön hipofize negatif feedback etki, metabolik denge, sıvı-elektrolit dengesi, antiinflamatuar, immünsüpresif etkileri mevcuttur.

Kortizolün temel etkisi karbonhidrat ve protein metabolizması üzerinedir. Kortizolün glukoz metabolizması üzerine etkileri ile insülin direnci ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bu etki, insülin salıverilmesinin baskılanması, periferik dokular tarafından glukoz ve aminoasitlerin alınıp tutulmasının inhibisyonu, karaciğerde glukoneojenez ile glukoz sentezinin artırılması ile ilgilidir. Glukojen sentez ve depolanımını stimüle eder.

Kortizol; extrahepatik hücrelerde protein sentezini baskılarken, karaciğerde protein sentezini artırır. Glukokortikoidler lipolizi aktive ederler. Yağ dokusunda

lipolizin artışı; serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilmesine, kas yıkımına, kemik ve mineral metabolizmasının bozulmasına neden olur.

Kortizolün hipersekresyonu ekstremitelerde lipolize; yüz, beden, boynun arka kısmında lipogeneze yol açar.

GH, glukagon ve katekolaminler maksimum etkilerini ortaya koyabilmek için kortizole gereksinim duyarlar. Fazla miktarda glukokortikoid, GH ve TSH salınımını azaltır.

Glukokortikoidler kardiyak verimi ve periferik vasküler tonusu artırırlar.

Kortizol zayıf mineralokortikoid etkiye sahiptir. Glukokortikoidler, mineralokortikoid reseptörleri etkileyerek hipernatremi, su retansiyonu, hipopotasemi ve hipertansiyona sebep olabilirler.

Kortizol kemik metabolizmasına da etkilidir. Glukokortikoidler intestinal kalsiyum absorbsiyonunu engelleyerek ve kalsiyumun renal atılımını artırarak serum kalsiyumunu azaltırlar. PTH, bu sebeple ve glukokortikoidlerin doğrudan etkisiyle artar. Bu, kemik rezorpsiyonuna yol açar. Eksojen glukokortikoid tedavi kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporozla sonuçlanır.

Kemik iliğinden kana polimorf çekirdekli lökositleri vererek ve bunların yaşam sürelerini uzatarak kandaki sayılarını artırırlar. Lenfosit, monosit, eozinofil sayısını ekstravasyonu artırarak azaltırlar. İnflamatuar hücrelerin inflamasyon yerine gitmelerini önleyerek antiinflamatuar etki göstermektedir.

Glukokortikoidler lökositlerin sayı ve mobilizasyonunu, prostoglandin sentezini,interlökin1 ve antikor oluşumunu ve diğer lenfosit fonksiyonlarını bozarak hücresel immüniteyi olumsuz yönde etkiler.

Glukokortikoidlerin merkezi sinir sistemindeki etkileri çok iyi bilinmemektedir. Aşırı glukokortikoide maruz kalındığında önce öfori, sonra irritabilite, emosyonel labilite ve depresyon gelişebilmektedir. Uykusuzluk, impotans, hafıza ve konsantrasyonda azalma ile iştahta artış genellikle en belirgin yakınmalar arasındadır.

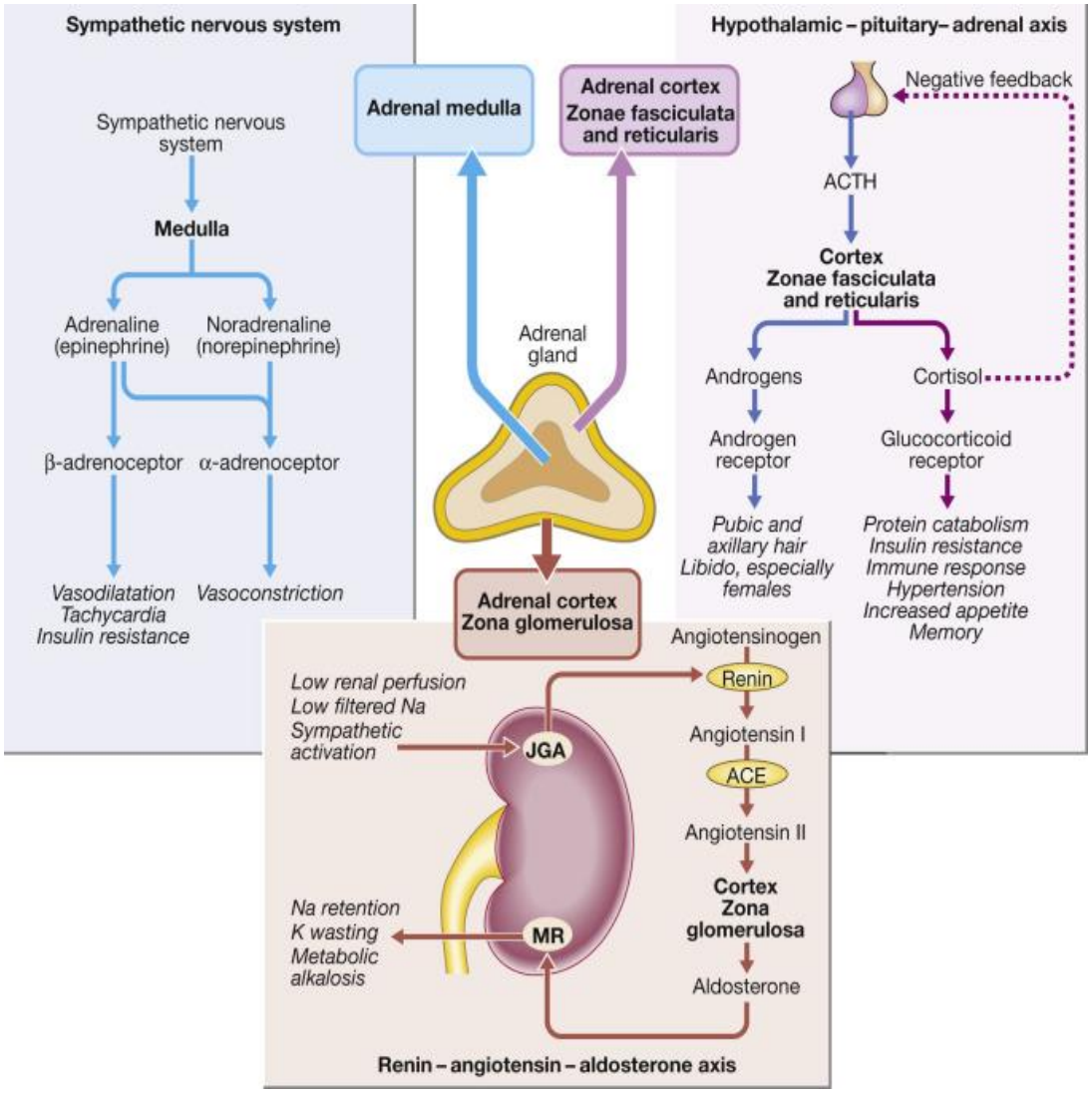
Glukokortikoidlerin yetersizliği de merkezi sinir sistemini etkilemekte, durgunluk, depresyon, negativite ve irritabilite gözlenebilmektedir (18,31).

2.4.2. Mineralokortikoid Biyosentezi

Dolaşımdaki esas mineralokortikoid aldosteron olmakla birlikte, bunun prekürsörleri olan 18-hidroksikortikostreon, kortikosteron ve deoksikortikosteron'un zayıf mineralokortikoid aktivitesi vardır. Kortizolün de hafif mineralokortikoid etkisi olduğu bilinmektedir. Aldosteron sekresyonunun ana kontrolü renin-anjiotensin sistemi ve potasyum iyonudur. Böbrekte sentezlenen renin, karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin -1'e hidroliz eder. Anjiotensin-1 başlıca akciğerde olmak üzere ACE aracılığıyla anjiotensin-2'ye dönüşür. Anjiotensin-2 güçlü vazokonstriksiyon etki gösterir ve kan basıncını artırır, zona glomerülozayı da etkileyerek aldosteron sekresyonunu uyarır. Aldosteron; böbrekte proksimal ve distal tübüllere etki ederek sodyum emilimi ve potasyum atılımından sorumludur. Serum potasyumu, aldosteron salınımını doğrudan artırırken; aldosteron da böbrekten atılımını hızlandırmak suretiyle potasyumu düşürür (32). Renin sekresyonu hiponatremide uyarılır ve aldosteron üretimi artar (33). Aldosteron vücudun sodyum ve potasyum dengesini düzenler.

2.4.3. Androjenlerin Biyosentezi

Androjenlerin sentezi başlıca testis ve adrenal kortekste; çok az bir miktarda overler ve plasentada olur. Erişkinlerde adrenal androjen üretimi ACTH ile olur. DHEA ve DHEA-S adrenal glandın en çok ürettiği maddedir. Testosteronun adrenal dokudaki sentezi minimaldir.



Şekil 5: Adrenal bez yapısı ve görevleri

2.5. ADRENAL YETERSİZLİK

Adrenal yetersizlik tanınmadığında hayati riskler getiren krizlere neden olabilen ciddi bir tablo olup, adrenal korteksin harabiyeti (primer adrenal yetersizlik), hipofizer ACTH sekresyonunda azalma (sekonder adrenal yetersizlik) ve hipotalamik CRH ve diğer ACTH sekretogoglarında azalma (tersiyer adrenal yetersizlik) olarak sınıflandırılır.

2.5.1. Primer Adrenal Yetersizlik

Kronik primer adrenal yetersizlik (Addison Hastalığı) ilk kez 1855 yılında Thomas Addison tarafından tarif edilmiştir. Hastalığın yaygınlığı batı ülkelerinde milyonda 35–144 olarak bildirilmektedir (34,35).

2.5.1.1. Primer adrenal yetersizlik etyolojisi

Thomas Addison hastalığı tarif ettiğinde en sık neden tüberküloz iken, günümüzde otoimmünite hastalığın en sık nedenidir. Otoimmün adrenal yetmezlikte, hem hümoral hem de hücre aracılı immün mekanizmalar ile adrenal korteks harabiyeti görülmektedir.

Adrenallerin otoimmün harabiyeti, izole veya poliglandüler otoimmün sendromlarla birlikte olabilir. Tip 1 otoimmün poliglandüler sendromda; Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokütanöz kandidiazis, primer gonadal yetmezlik görülürken, tip 2 otoimmün poliglandüler sendromda ise Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalıkları, primer gonadal yetmezlik, hipotiroidi, tip 1 diabetes mellitus görülür (36). İnfeksiyöz nedenler içinde tüberküloz gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde önemini korumaktadır. Histoplazmozis, koksidiyoidomikozis, kriptokok gibi sistemik fungal enfeksiyonlar, HIV, CMV, bilateral hemoraji, tümör metastazı, amiloidoz, sarkoidoz, adrenolökodistrofi, adrenomyelonöropati gibi sebepleri vardır (37).

2.5.1.2. Primer adrenal yetersizlik klinik özellikleri

Kronik primer adrenal yetersizliği olan hastalarda glukokortikoid, minerolokortikoid ve kadınlarda androjen eksikliği belirti ve bulguları olabilir. Pimer adrenal yetersizliğinde spesifik olmayan semptomların kademeli gelişimi ile hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. Yorgunluk, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas ve eklem ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler yanında, cilt hiperpigmentasyonu, postural hipotansiyon ve tuz yeme arzusu gibi spesifik semptom ve belirtileri vardır. Adrenal androjen üretiminin kaybı nedeniyle kadınlarda azalmış aksiller ve kasık kılları ve libido kaybı yaygındır. Bu değişiklikler erkeklerde (androjen üretiminin çoğu testislerde geliştiği için) gözlenmez.Şiddetli ve uzun süreli tedavi edilmemiş adrenal yetmezliği olan hastalarda psikiyatrik semptomlar görülür. Bunlar arasında hafıza bozukluğu ile başlayıp, konfüzyon, deliryum ve stuporla gelişen organik beyin

sendromu vakaların %5-20 sinde görülür. Vakaların %20-40'ında depresyon, %20-40'ında ise psikoz görülebilir. Eklemlerde kalsifikasyon ve diş çürüklerinde artış dikkati çeker. Yaygın myalji ve artralji yakınmaları yanında fleksiyon kontraktürü meydana gelebilir. Hiperpigmentasyon, kortizol eksikliğinin bir sonucu olarak proopiomelanokortin üretiminin artmasından kaynaklanır. POMC'den biyolojik olarak aktif hormonlar ACTH, MSH ve diğer bileşenleri sentezlenir. Yüksek MSH artan melanin sentezi ile hiperpigmentasyona neden olur. Vitiligo, dermal melonositlerin otoimmün yıkımının bir sonucu olarak adrenal yetmezliği olan hastaların %10-20'sinde sıklıkla bilateral simetrik depigmente cilt bölgeleri olarak görülür (38). (Şekil 6)



Şekil 6: Primer adrenokortikal yetersizlikte el ayası, bukkal mukoza hiperpigmentasyonu (A,E), Tırnak pigmentasyonu (D) ve vitiligo (B,C)

2.5.1.3. Primer adrenal yetersizlik laboratuvar bulguları

Hiponatremi ve hiperpotasemi basit ve önemli laboratuvar bulgularıdır. Hiponatremi; hastaların yüzde 70 ila 80'inde bulunur ve mineralokortikoid eksikliğinin neden olduğu sodyum kaybını ve hacim kaybını yansıtır. Genellikle hafif bir hiperkloremik asidozla ilişkili hiperkalemi, mineralokortikoid eksikliği nedeniyle hastaların %40'ında görülür.

Hipoglisemi, en çok primer adrenal yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda görülür. Bun ve kreatininemide artış, hafif asidoz ve bazı vakalarda hiperkalsemi saptanır.

Normositik anemi hastaların %15'inde görülür, ancak poliglandüler otoimmün sendrom tip 1 ve tip 2 olan hastalarda birlikte pernisiyöz anemi olabilir. Eozinofili görülebilir, eozinofil varlığı adrenal yetersizliği düşündürse de yüksek bir duyarlılığa sahip değildir ve tesadüfen bulunduğunda alerji ve enfeksiyon gibi diğer nedenler araştırılmalıdır (38).

2.5.1.4. Primer adrenal yetersizlik tanı

Primer adrenal yetersizliğin en sık nedeni olan otoimmün adrenal yetmezlikte tablo yıllar içinde yavaş ilerlemektedir. Adrenal antikorları pozitif ancak adrenal yetmezlik bulgusu olmayan hastalar 3–5 yıl süreyle izlendiğinde, adrenal yetmezliğe gidişte 4 dönem olduğu gözlenmiştir (36).

Dönem I: Yüksek renin aktivitesi ve normal veya düşük aldosteron

Dönem 2: ACTH uyarısına bozulmuş kortizol yanıtı

Dönem 3: Normal serum kortizol düzeyi ile birlikte artmış sabah ACTH düzeyi

Dönem 4: Düşük sabah kortizolü ve aşikar adrenal yetmezlik

Primer adrenal yetersizliğin tanısında çeşitli güçlükler vardır. Kesin tanı için adrenal korteks fonksiyonlarını değerlendirmek gereklidir. Düşük sabah kortizol seviyeleri tespit edildiğinde adrenal harabiyet neredeyse tamamlanmıştır. Bu amaçla sabah saat 8'de plazma kortizolü ve ACTH düzeyine bakılır. Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi genellikle 10-20 µg/dl düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl'nin altında olması durumunda adrenal yetmezlik kuvvetli olarak düşünülmelidir; ancak tek başına tanı koydurucu değildir. Serum kortizol düzeyinin 10 µg/dl'nin altında olması durumunda adrenal yetmezlik olasılığı akla getirilmelidir

(1,39). Sabah kortizolünün 18–20 µg/dl (500–550 nmol/L) üzerinde bulunması hastada yüksek CBG düzeylerine yol açabilecek bir durum (oral kontraseptif kullanımı vb) yoksa tanıdan uzaklaştırır. Primer adrenal yetersizliğin tanısında kortizol düşük, ACTH yüksek olarak saptanır. ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır.

ACTH uyarı testi, adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, bazal kortizol seviyesi 20 µg/dl üzerinde saptanmadığı sürece, uygulanması gereken bir testtir. Sentetik ACTH (1,24) (cosyntropin) 250 µg şeklinde IV veya IM olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Zirve kortizol düzeyi, 18 µg/dl üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır. Testin 1 µg ACTH ile uygulanmasının, özellikle kısmi adrenal yetmezliğin tanısında daha üstün olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak bu dozda ticari formun olmayışı, klinik uygulamaya girmesini zorlaştırmaktadır. Bu test özellikle çok erken dönemde ACTH eksikliği düşünülen hastalarda (hipofiz cerrahisinden 1–2 hafta sonra) kullanılabilir (40). Primer adrenal yetersizliği olan hastalarda düşük ve standart doz ACTH uyarı testinde plazma kortizolünün artmadığı görülür.

2.5.2. Sekonder adrenal yetersizlik

Uzun süre yüksek doz glukokortikoid alımını takiben, izole ACTH eksikliği şeklinde görülürken; pituiter, hipotalamik hastalıklarda ya da yer işgal eden kitle varlığında izole adrenal yetmezlik nadir olup, diğer hormon eksiklikleri de beraberinde sıklıkla görülür. Semptom ve bulgular, primer yetmezlikte olduğu gibidir. Primer yetmezlikten farklı olarak, sekonder yetmezlikte ACTH düzeyi düşük olduğu için hiperpigmentasyon görülmez.

Primer adrenal yetmezlikte görülen mineralokortikoid eksikliğine bağlı gelişen dehidratasyon, hiponatremi ve hiperkalemi bulguları sekonder yetmezlikte görülmez (37).

2.5.2.1. Sekonder adrenal yetersizlik tanı

Sekonder adrenal korteks yetersizliği tanısında ACTH ve plazma kortizolü düşüklüğü saptanır. ACTH eksikliğine bağlı olarak gelişen sekonder adrenal yetersizlikte adrenal bezde atrofi geliştiğinden ekzojen ACTH uyarımına yanıt

alınamaz. Ancak birkaç hafta önce başlamış hipofizer kökenli adrenal yetersizlik durumunda adrenal bezde atrofi tam olarak gelişmediğinden ACTH testi normal olarak bulunabilir; bu durumda güvenilecek test insülin hipoglisemi ve metirapon testidir. Metirapon testinin temininde güçlük vardır. İnsülin tolerans testi ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının strese yanıtını değerlendiren en değerli ve akılcı testtir. İnsülinin ortaya çıkardığı hipoglisemi stres meydana getirerek CRH ve ACTH artışı meydana getirir, eğer kortizol de artabiliyorsa, tüm aks sağlam demektir. Test güvenlidir ancak yaşlı hastalarda, koroner kalp hastalığı veya serebro-vasküler olay hikayesi bulunan kişilerde ciddi yan etkilere neden olabilir. Test 8–10 saat açlık sonrası 0,1–0,15 U/kg insülinin ıv yoldan verilmesi sonrası oluşacak hipoglisemi esnasında ölçülen serum kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hipoglisemi esnasında kortizol düzeylerinin 18–20 μg/dl üzerine çıkması HHA aksın sağlam olduğunu gösterir (40).

2.5.3. Tersiyer adrenal yetmezlik

Uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı CRH üretimindeki süpresyon, uzun süreli endojen hiperkortizolism hipotalamo-pitüiter-adrenal aksta supresyon yaratmaktadır. Bunlar dışında hipotalamusta CRH salınımını engelleyecek tümörler, infiltratif hastalıklar (sarkoidoz vb..) ve kraniyal radyasyon tersiyer adrenal yetmezliğe neden olur.

2.5.3.1. Tersiyer adrenal yetmezlik tanı

Sekonder ve tersiyer adrenal yetersizlik ayırıcı tanısında CRH uyarı testi yapılır. CRH uyarı testine aşırı veya uzamış ACTH yanıtı olması tersiyer adrenal yetersizlik; ACTH yanıtının yetersiz veya hiç olmaması ise sekonder adrenal yetersizlik tanısı koydurur.

Tablo 1. Primer ve sekonder adrenal yetmezlik nedenleri

<table>
<tr><td colspan="2">Sekonder adrenal yetersizlik (↓ACTH)</td></tr>
<tr><td colspan="2">• uzun süre ve süpresyon dozunda glukokortikoid tedavisi
• Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalıkları</td></tr>
<tr><td colspan="2">Primer adrenal yetersizlik (↑ACTH)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Addison's hastalığı</td></tr>
<tr><td>Yaygın nedenler
• otoimmün:
o Sporadik
o Otoimmün poliglandüler sendrom tip1 ve tip2
• Tüberküloz
• HIV/AIDS
• Metastatik tümörler
• Bilateral adrenalektomi</td><td>Nadir nedenler
• Lenfoma
• Bilateral adrenal kanama (meningokoksemik sepsis esnasında gelişebilen Waterhouse–Friderichsen sendromu)
• Amiloidoz
• Hemokromatoz</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kortikosteroid biyosentezindeki enzim defektleri</td></tr>
<tr><td colspan="2">• Konjenital adrenal hiperplazi
• ilaçlar: metirapon, ketokonazol, etomidat</td></tr>
</table>

2.6. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın değerlendirilmesi, hormonal fazlalık ve eksikliğin değerlendirilmesinde bize yol gösterici olur. İlk basamak test olarak bazal ACTH ve kortizol ölçümü yapılsa da, bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. Adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendiren testler; insülin hipoglisemi testi, ACTH stimülasyon testleri (1 ve 250 μg), glukagon, metirapon ve CRH uyarı testleridir.

2.6.1. Bazal Testler

2.6.1.1. Bazal ACTH ölçümü

Plazma ACTH yarılanma ömrünün kısa olması, epizodik salgılanma paterni nedeniyle değerlendirilmesi güç olan bir testtir. Güvenilir ve hassas olan bir ACTH ölçüm metodu yoktur. Plazma ACTH düzeyinin ölçümünde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri Radyoimmünoassay (RIA)'dır. ACTH hormonunun çevresel faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle uygun şartlarda EDTA'lı hemogram tüpüne kan alınarak serumu ayrıştırılmalı ve serum ölçüm yapılıncaya kadar -20 veya -80

derecede saklanmalıdır. Bazal ACTH düzeyinin normal değerleri yaklaşık 9-25 pg/ml'dir. Bazal ACTH ölçümü dezavantajlarına rağmen primer ve sekonder adrenal yetmezlik ayırımında basit ve tanı değeri yüksek bir testtir (41).

Primer adrenal yetmezlikte ACTH ölçümleri genelllikle 100 pg/ml üzerinde saptanır, sekonder adrenal yetmezlikte ACTH düşük saptanır.

2.6.1.2. Bazal Serum Kortizol Düzeyi

Salgılanan kortizol hormonu vücudun tüm sıvılarına dağılır. Kortizol hormon düzeyi, serumdan başka idrar ve tükürükte de ölçülebilmektedir. İdrarda kortizol düzeyi ölçümünün dezavantajı kortizol düzeyindeki hızlı değişimleri gösterememesidir.

Bu yüzden klinik uygulamalarda ve araştırmalarda en çok kullanılan yöntem serumda kortizol ölçümüdür. Klinik pratikte kortizol ölçümü serbest ve plazma proteinlerine bağlı kısmın birlikte ölçümüdür. Gece 6-8 saatlik uykudan sonra sabah 08:00-09:00 saatleri arasında bakılan bazal serum kortizol düzeyleri kişinin endojen kortizol rezervini gösterebilmektedir. Bazal kortizol düzeyinin < 3 µg/dl olması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürürken (1,42) şiddetli stresin eşlik ettiği herhangi bir anda alınan kortizol düzeyinin 4.5 µg/dL'nin altında olmasının da adrenal yetmezlik kanıtı olarak alınabileceği ifade edilmektedir (41). Ciddi adrenal yetmezlik hariç tutulduğu durumda, subklinik adrenal yetmezlik bulunan hastalarla sağlıklı kişilerin bazal kortizol ve ACTH düzeyleri birbirine benzemektedir (43). Bazal kortizol düzeyinin >18 µg/dl olması; HHA aksın yeterli fonksiyona sahip olduğunu veya kortizol fazlalığını gösterir. Bazal kortizol değeri 3-18 µg/dl arasında kalan ve klinik olarak adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda dinamik uyarı testlerine ihtiyaç vardır (40).

Bazal serum kortizol düzeyi, depresyon, hipertiroidizm, hipoglisemi, obezite, gebelik, stres gibi durumlarda yüksek bulunurken; karaciğer sirozu, hepatit, hipotiroidizm gibi durumlarda düşük ölçülebilmektedir (44).

2.6.2. Dinamik Testler

2.6.2.1. ACTH Stimülasyon Testleri

Adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testtir. Kullanılan sentetik ACTH analoğu, insan ACTH 1-39 molekülünün 1-24 aminoasit dizilimine sahiptir. ACTH testi 1 μg ve 250 μg olarak iki ayrı şekilde yapılır.1 μg ACTH testine düşük doz, 250 μg olana da standart doz ACTH testi denilmektedir. ACTH'nın intravenöz ya da intramusküler yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (46). Farmakokinetik olarak daha güvenilir olduğu için intravenöz uygulama önerilmektedir.

Standart yani yüksek doz ACTH stimülasyon testi; maksimum kortizol salgı kapasitesini değerlendirir. Serum kortizol değeri enjeksiyondan hemen önce ölçülür.250 μg kosintropin intravenöz enjekte edilir. Enjeksiyondan 30-60-90. Dakika sonra serum kortizol değerleri ölçülür. Düşük doz ACTH stimülasyon testi (1 μg ACTH)'nin adrenal bezi yeteri kadar uyaracak kapasitede olduğu gösterilmiştir. Testin yapılma şekli standart doz ACTH ile aynıdır. Ticari olarak temin edilebilen düşük doz kosintropin preperatları yoktur.250 μg'dan ACTH'dan seyreltilerek hazırlanır (40).

Her iki test sırasında herhangi bir zamanda kortizol değerinin 18-20 μg/dl üstünde olması adrenal fonksiyonların normal olduğunu göstermede güvenli kriter olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, pik kortizol düzeyi hakkında fikir birliği olmamakla birlikte, test sırasında herhangi bir zamanda kortizol değerinin 20 μg/dL olması genellikle adrenal fonksiyonların normal olduğunu gösterir (45,47,48).

Anormal cevap, HHA aksta bozukluğun olduğunu gösterir; fakat akstaki bozukluğun yerini göstermez. Primer adrenal yetmezlikte adrenokortikal doku yeterince kortizol salgılayamadığından hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feed-back etki ortadan kalkar ve dolaşımdaki ACTH düzeyi artar. Bu yüzden dışarıdan verilen sentetik ACTH adrenal bezi uyaramaz. Aynı şekilde, uzun süreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ya da ACTH sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak adrenal atrofi gelişmesi sonucu dışarıdan verilen sentetik ACTH'ya cevap alınamaz. Primer adrenal yetmezlik mi sekonder adrenal yetmezlik mi olduğu plazma ACTH düzeyi ile belirlenir. Ancak teknik problemler nedeni ile ideal bir ACTH ölçüm metodu yoktur ve hafif yetmezliklerde ACTH ölçümü yararlı olmayabilir (45).

Düşük doz ACTH uyarı testinin en önemli endikasyonu yeni ortaya çıkan sekonder adrenal yetmezliklerdir (hipofiz cerrahisi sonrası erken dönem gibi). ACTH eksikliği yeni başlamışsa adrenal bezlerin atrofiye uğraması için yeterli zaman geçmemiş olacağından standart doz ACTH uyarı testi yanlış olarak normal cevap ortaya çıkarabilir. Böyle durumlarda düşük doz test veya kontrendikasyon yoksa İHT daha uygundur (49).

Yapılan çalışmalar sonucu; düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine alınan normal cevap primer adrenal yetersizliği ve sekonder adrenal yetersizliği ekarte ettirse de kısmi adrenal yetersizliği ekarte ettirmez.

2.6.2.2. İnsülin Hipoglisemi Testi

HHA aksı değerlendirmede altın standart test olarak kabul edilmektedir. Hastaya dışardan insülin verilerek oluşturulan hipogliseminin CRH, ACTH ve kortizol salınımını uyarması prensibine dayanmaktadır. Sekiz saatlik açlığı takiben bazal hormon kanları alınıp 0.1-0.15 ünite/kg kristalize insülin intravenöz olarak yapılır. İnsülin direncinin olduğu obezite, akromegali, diyabet gibi durumlarda daha fazla dozlarda insülin gerekebilir. Hipoglisemi semptomları ile birlikte ölçülen kan glikozunun 40 mg/dL'nin altına düşmesiyle teste başlanır. Hipoglisemi anı testin 0. Dakikası kabul edilerek 30-60-90-120. dakikalarda glukoz, kortizol ve GH ölçümü için kan alınır. İHT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 20 µg/dL'ye ulaşırsa normal cevap olarak kabul edilir (50). Bazı yayınlarda 3 µg/L'nin altındaki GH değerleri ile 18 µg/dl' nin altındaki kortizol değerleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir (51). Teste yetersiz cevap alınması akstaki bozukluğun yerini göstermez.

2.6.2.3. Glukagon Stimülasyon Testi

Glukagon, pankreasın Langerhans adacıklarından salgılanır. Salgılanması kan glukoz düzeyinin düşmesiyle uyarılan glukagon, kan şekerini hızla artırır. Glukagonun HHA aks üzerindeki uyarıcı etkisinin mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır.

Glukagonun intramuskuler ya da subkutan uygulanmasının GH ve kortizolü artırdığı bilinmektedir (52), fakat bu etki intravenöz uygulamada görülmez. Glukagonun intramusküler uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir (53).

Bir gecelik açlığı takiben intramuskuler olarak 1 mg glukagon uygulanır ve uygulama öncesi ile enjeksiyondan sonraki 90-120-180-210-240. dakikalarda kortizol için kan alınır. Kortizol değerinin 18 µg/dl ve üstü değerler normal kabul edilmektedir (54).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada GST'de yeterli kortizol cevabı için eşik değer 10,7 µg/dl olarak bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada GST'nin tanısal eşik değerinin kortizol için 9,1µg/dl, GH için 1,18 µg/L ve üzeri olması durumunda testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (6).

İHT glukagon testine göre daha kısa ve uygulaması daha kolay olmasına rağmen, İHT'nin kontrendike olduğu hastalarda HHA aksı değerlendirmede basit, daha güvenli alternatif testtir.

GST uzun süreli açlık, malnutrisyonu olanlarda uzamış hipoglisemiye yol açabileceğinden ve feokromositoma tanılı hastalarda hipertansif krize neden olabileceğinden rölatif kontrendikedir (55). Test sırasında bulantı-kusma ve baş ağrısı gibi yan etkiler gözlenebilir (56).

2.6.2.4. Metirapon Testi

Metirapon, hipofiz ve adrenal rezervi birlikte değerlendirilebilen, bu nedenle primer ve sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilen bir testir. Metirapon, 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek kortizol biyosentezini azaltır, buna bağlı olarak ACTH uyarımı olur ve inhibe olan 11 beta hidroksilaz enziminin proksimalindeki hormon (11 deoksikortizol) artar (41).

Primer adrenal yetmezlik şüphesi kuvvetli olan hastalarda metirapon testi yapılmamalı, ACTH testi tercih edilmelidir. Metirapon testinin en çok tercih edildiği yer sekonder adrenal yetmezlik düşünülen ama ACTH testine normale yakın cevap veren hastalardır. Metirapon bulunmasında karşılaşılan zorluklar testin yaygın kullanımını engellemektedir.

Testin yapılışı; gece tek doz 30 mg/kg metirapon az bir gıda ile alınır, sabah saat 08:00'de 11-deoksikortizol ve kortizol için kan alınır. Normal hipofiz adrenal aksı olanlarda sabah plazma 11-deoksikortizol düzeyi>7 µg/dl, plazma ACTH seviyesi

>100 pg/ml olması normal yanıtı gösterir (57). Sekonder adrenal yetmezlikte 11-deoksikortizol seviyesi ACTH artışı olmayacağı için artmaz.

Metirapon testi geçmişte sık kullanılmasına rağmen metiraponun günümüzde kolay erişilmemesi ve 11-deoksikortizol ölçümü ile ilgili problemler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Metirapon testinin, muhtemel ACTH eksikliğini İHT'den daha fazla hastada saptadığı bildirilmiştir (58).

2.6.2.5. CRH Stimülasyon Testi

Hipofizi doğrudan uyayarak ACTH ve kortizol ölçümü prensibine dayanır. Genel olarak adrenal yetmezlik tanısında uygun bir test değildir. Primer adrenal yetmezlikte yüksek olan ACTH seviyeleri CRH uyarı testinden sonra daha da artar ve sonra yavaşça normale döner. Sekonder adrenal yetmezlikte düşük ACTH seviyeleri ve CRH uyarı testine cevap vermez (41). Tersiyer yetmezlikte CRH uyarı testine abartılı ACTH cevabı alınır. Bu test özellikle sekonder-tersiyer adrenal yetmezlik ayrımında önemlidir (59).

Sabah bazal kan alındıktan sonra 1 µg/kg dozunda CRH intravenöz yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır. Kortizolün 20µg/dL olması ve ACTH'nın normalin 2-4 katı kadar artması normal cevap olarak kabul edilir (60).

CRH testinin iyi standardize edilmemiş olması, test protokollerindeki farklılıklar ve kolay erişilebilir olmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne 2013-2019 yılları arasında başvuran klinik olarak adrenal yetmezlik şüphesinin olduğu, yapılan tetkiklerinde bazal kortizol düzeyi 3-18 µg/dl arasında saptanan 18 yaş üzeri ve 80 yaş altı toplam 115 hasta alındı. Konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, kontrol altına alınamayan diabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar, synacthen metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalar ve testin yapılmasından önceki son 48 saat içinde topikal ya da sistemik steroid içeren ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan laboratuvar testleri ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine verilen yanıtlara göre 2 gruba ayrıldı.1. Grupta; 1 µg ACTH uyarı testine 30-60. Dakikada verilen yanıt yetersiz olup (<18 µg); 250 µg ACTH uyarı testine yeterli düzeyde yanıt (>18 µg) alınan hastalar alındı.2. Grupta her iki teste de yeterli yanıt vermeyen hastalar alındı. Adrenal yetersizlik saptanmayan 1. Grup ile primer veya sekonder adrenal yetersizlik saptanan 2. Grup arasında düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testine 30-60. dakikada verilen yanıtlar ve bazal serum kortizol değerine göre 30-60. dakikada serum kortizolündeki artış miktarı karşılaştırıldı. Adrenal yetersizlik teşhisinde düşük doz ACTH uyarı testinin optimal cut-off değeri ve teşhis doğruluğu incelendi.

3.2. TESTLERİN UYGULAMA YÖNTEMİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Hastenemizde testler şu şekilde uygulanmaktadır. Synacten (tetracosactrin 1-24)250 µg preparatı kullanıldı. Düşük doz ACTH stimülasyonunda; 250 µg'lık synacthen preparatının 50 ml %0.9 NaCl içine konulmasıyla hazırlanan solüsyon kullanıldı.+4 derecede buzdolabında maksimum 4 ay saklanmak üzere hazırlanan solüsyondan düşük doz yapılacağı anda 0.2 ml alınıp, bunu 10 ml'ye tamamlayarak fizyolojik NaCl ilavesi yapılarak hastaya hemen ıv olarak uygulandı. Hastalara 12

saatlik gece açlığını takiben saat 08:00'de bazal kortizol düzeyi için kan örneği alındıktan sonra daha önce hazırlanmış olan solüsyondan 1 µg ACTH tek bolus ıv injeksiyonla verilerek 30 ve 60. dakikalarda plazma kortizolü için kan örneği alındı. Aynı hastaya en az 3 günlük aradan sonra 12 saatlik gece açlığını takiben saat 08:00'de bazal kortizol düzeyi için kan örneği alındıktan sonra 250 µg ACTH (Synacthen amp) tek bolus ıv injeksiyonla verilerek 30 ve 60. dakikalarda plazma kortizolü için kan örneği alındı.

Kortizol ölçümü; 2013-2017 yıllarında 2. COBAS 602, 2019 yıllarında ise Beckman DXI 800-3 cihazlarında elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Kortizol'un referans aralığı 2013-2017 yıllarında 6,2-19,4 µg/dl; 2018-2019 yıllarında 6,7-22,6 µg/dl olarak çalışılmıştır. Test süresince herhangi bir zamanda, plazma kortizol değerinin 18 µg/dl veya üstündeki değerlerde olması normal adrenal fonksiyon göstergesi olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Adrenal yetmezlik tespiti için yeni bir cut-off değerinin belirlenmesinde ROC analizi yapılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 erkek 75 kadın olmak üzere toplam 115 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 42,21±13,96 yıldır.7 hastada Primer adrenal yetmezlik ve 7 hastada Sekonder adrenal yetmezlik olmak üzere toplam 14 hastada adrenal yetmezlik vardır.

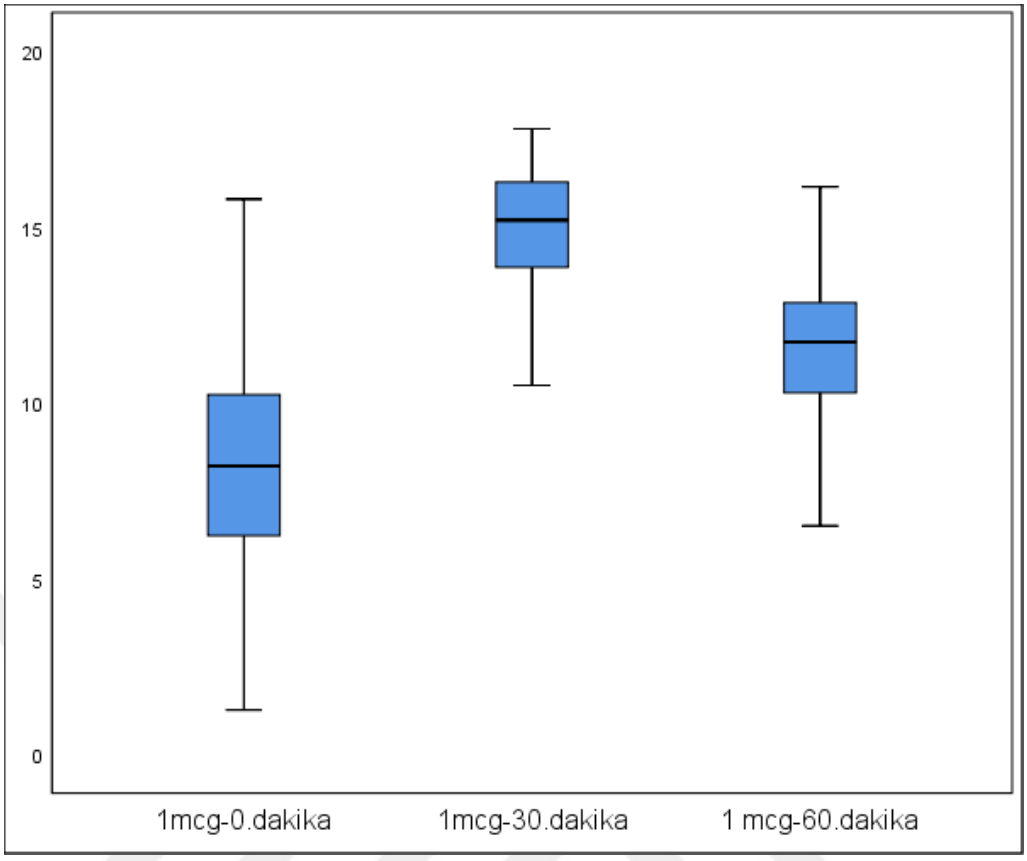
Tablo 2: Adrenal yetmezlik şüphesi olan hastaların genel özellikleri

		n	%
Yaş		42,21±13,96	43,00
Cinsiyet	Erkek	40	(34,78)
	Kadın	75	(65,22)
Tanı	Adrenal yetmezlik yok	101	(87,83)
	Primer adrenal yetmezlik	7	(6,09)
	Sekonder adrenal yetmezlik	7	(6,09)
Adrenal yetmezlik gold	Var	14	(12,17)
	Yok	101	(87,83)

Düşük doz ACTH uyarı test değerleri Tablo 3'de verilmiştir. Buna göre 0. Dakika ortalaması 8,54±2,86 µg/dl, 30. Dakika ortalaması 14,77±2,27 µg/dl ve 60. Dakika ortalaması 11,54±2,49 µg/dl'dir.

Tablo 3: Düşük doz ACTH stimülasyon testinde, test dakikalarına göre ortanca kortizol düzeyleri

	1mcg		
	Ort	s. S.	Medyan
0. Dakika	8,54	±2,86	8,20
30. Dakika	14,77	±2,27	15,20
60. Dakika	11,54	±2,49	11,73

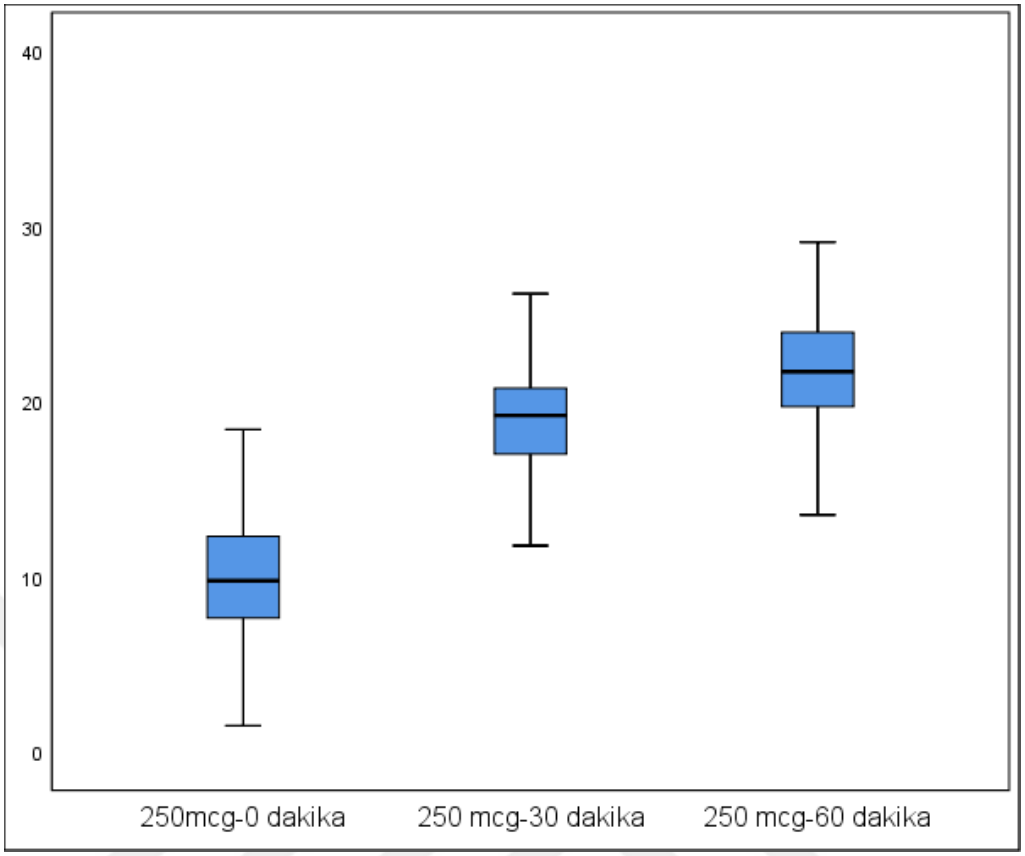


Şekil 7. Düşük doz ACTH uyarı testi 0. Dk, 30. Dk ve 60. Dk değerlerinin grafiği**.**

Standart doz ACTH uyarı test değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Buna göre 0. Dakika ortalaması 10,07±3,73 µg/dl, 30. Dakika ortalaması 18,87±3,67 µg/dl ve 60. Dakika ortalaması 21,34±4,37 µg/dl'dir.

Tablo 4: Standart doz ACTH stimülasyon testinde, test dakikalarına göre ortanca kortizol düzeyleri

	250mcg		
	Ort	s. S.	Medyan
0. Dakika	10,07	±3,73	9,76
30. Dakika	18,87	±3,67	19,20
60. Dakika	21,34	±4,37	21,70



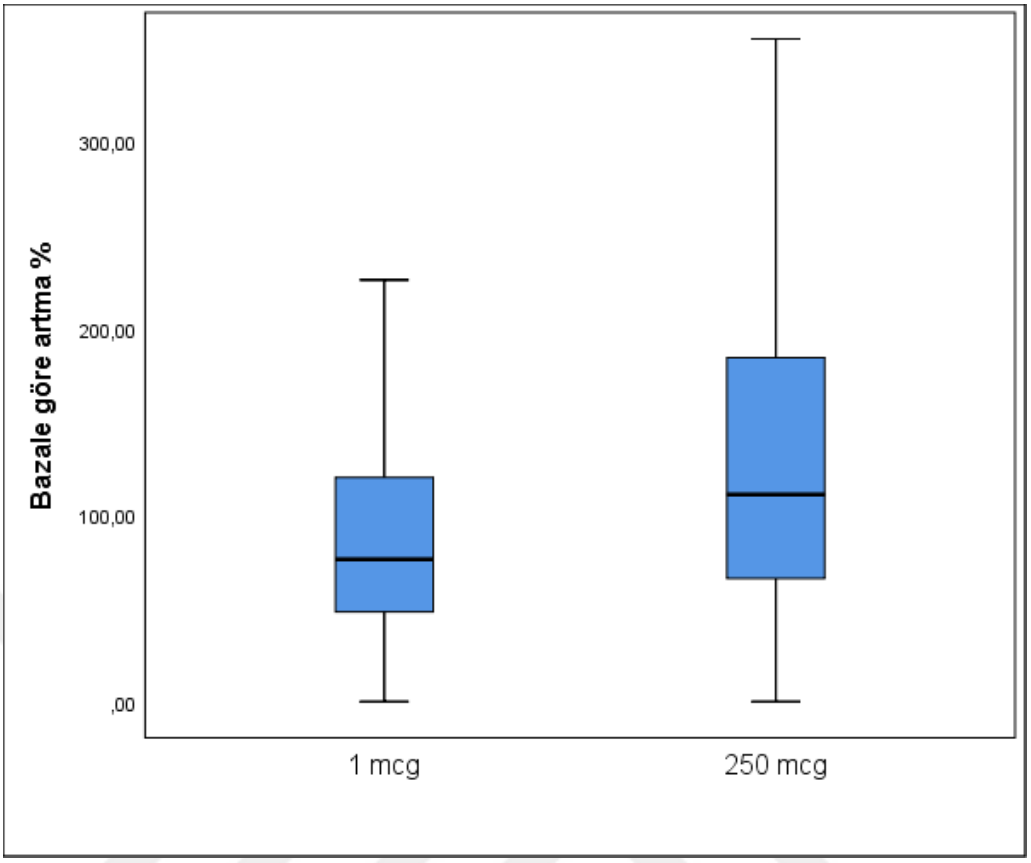
Şekil 8. Standart doz ACTH uyarı testi 0. Dk, 30. Dk ve 60. Dk değerlerinin grafiği

Bazale göre artış yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre 250 µg testin artış yüzdesi (%151,86±148,90) 1 µg testin artış yüzdesine göre (%97,00±93,35) daha fazladır (p<0,001).

Tablo 5: Düşük doz ve standart doz ACTH stimülasyon testinde, bazal kortizol değerine göre artış yüzdesi

	1 mcg			250 mcg			p
	Ort	s. S.	Medyan	Ort	s. S.	Medyan	
Bazale göre artma %	97,00	±93,35	76,31	151,86	±148,90	111,01	**<0,001**

Mann Whitney U Testi



Şekil 9. Düşük doz ve standart doz ACTH testlerinde bazale göre artış yüzdelerinin grafiği

Adrenal yetmezlik tespiti için yeni bir cut-off değerinin belirlenmesi amacıyla 1µg-30. Dakika değerleri üzerinden ROC analizi yapılmıştır.

Tablo 6: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre elde edilen ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri

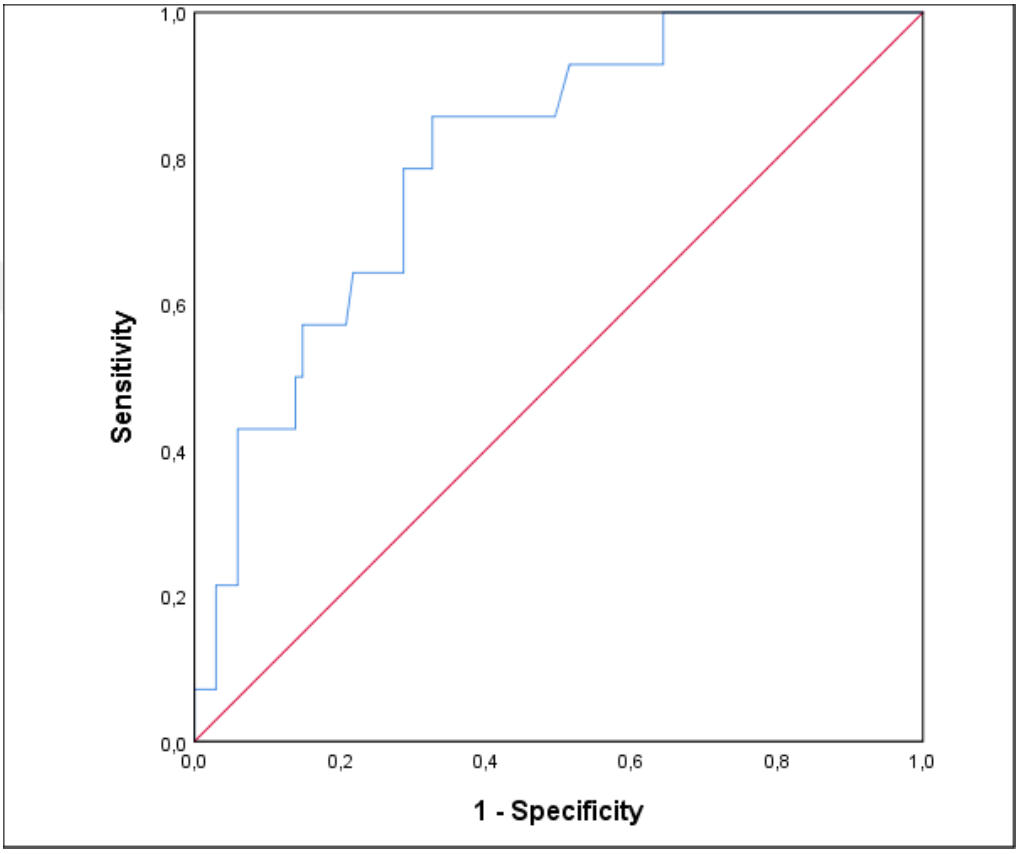
Alan	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		p
		Alt sınır	Üst sınır	
0,801	0,056	0,692	0,910	**<0,001**

Yapılan ROC analizi sonucunda düşük doz ACTH uyarı testi 30. Dk cut-off değeri 16 alınmıştır. Buna göre %100 Sensitivite, %35,64 Spesifite, %17,72 PPD ve %100,00 NPD elde edilmiştir.

Cut-off 18 alındığında ise %100 Sensitivite, %0 Spesifite, %12,17 PPD ve %0 NPD elde edilmiştir.

Tablo 7: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre sensitivite-spesifite ve PPD-NPD yüzdeleri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
16,00	%100,00	%35,64	%17,72	%100,00
18,00	%100,00	%0,00	%12,17	%0,00



Şekil 10. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği

Düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dk cut-off değeri 16 alındığında toplam 79 kişi ikinci basamak testine yönlendirilmekte ve bunlardan 14'ünde adrenal yetmezlik tespit edilmektedir. Alınan bu yeni cut-off değeri ile 36 kişi standart doz ACTH uyarı testine yönlendirilmemiştir.

Cut-off 18 alındığında tüm hastalar ikinci basamak testine yönlendirilmektedir.

Tablo 8: Düşük doz ACTH stimülasyon testine göre pozitif ve negatif prediktif sayısal değerleri

		Adrenal yetmezlik gold		Toplam
		Var	Yok	
Adrenal yetmezlik yeni 16	Var	14	65	79
	Yok	0	36	36
Adrenal yetmezlik yeni 18	Var	14	101	115
	Yok	0	0	0
Toplam		14	101	115

Primer ve sekonder adrenal yetmezlik tespiti için cut-off belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucu primer adrenal yetmezlik için 14,80 değeri, sekonder adrenal yetmezlik için 16 değeri bulunmuştur.

Tablo 9: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Primer	0,837	0,055	**0,003**	0,729	0,945
Sekonder	0,764	0,089	**0,020**	0,590	0,939

Bu değerlere göre primer adrenal yetmezlik için cut-off 14,80 alındığında %100 Sensitivite, %67,33 Spesifite, %17,50 PPD ve %100 NPD elde edilmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik için cut-off değeri 16 alındığında %100 Sensitivite, %35,64 Spesifite, %9,72 PPD ve %100 NPD elde edilmiştir.

Tablo 10: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların sensitivite-spesifite ve PPD-NPD yüzdeleri

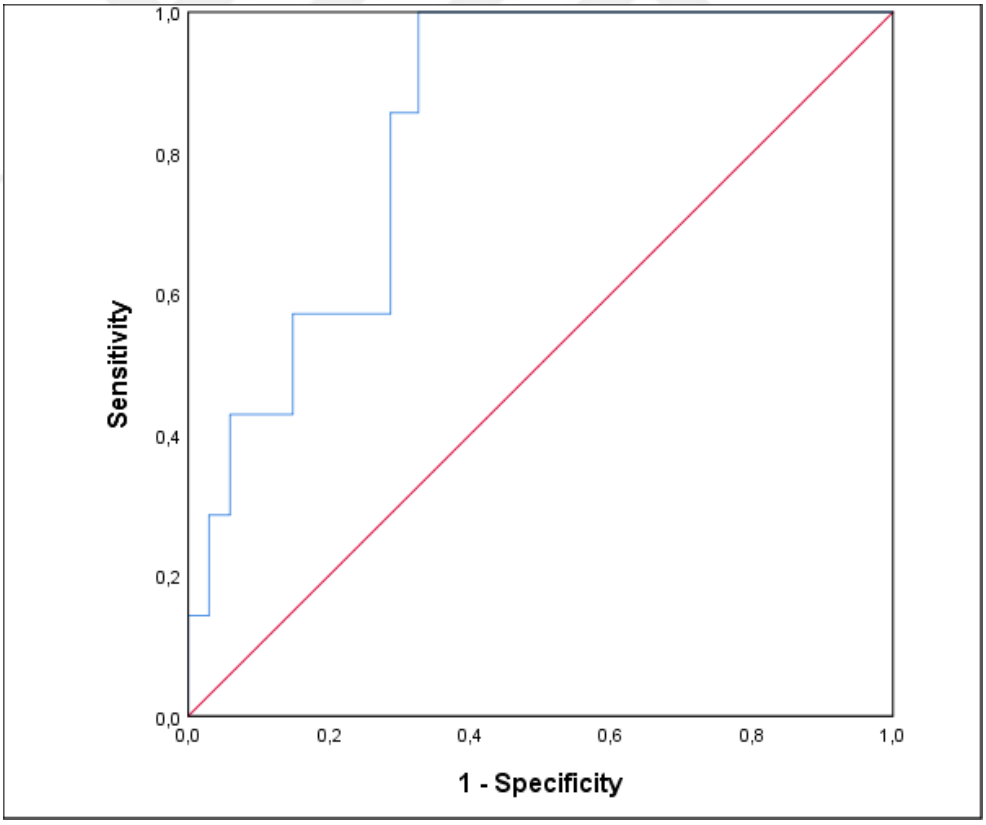
	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Primer 14,80	%100,00	%67,33	%17,50	%100,00
Sekonder 16	%100,00	%35,64	%9,72	%100,00

Primer adrenal yetmezlik tespiti için düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dk cut-off değeri 14,80 alındığında toplam 40 kişi ikinci basamak testine yönlendirilmekte ve bunlardan 7'sinde primer adrenal yetmezlik tespit edilmektedir. Alınan bu yeni cut-off değeri ile 68 kişi ikinci basamak testine yönlendirilmemiştir.

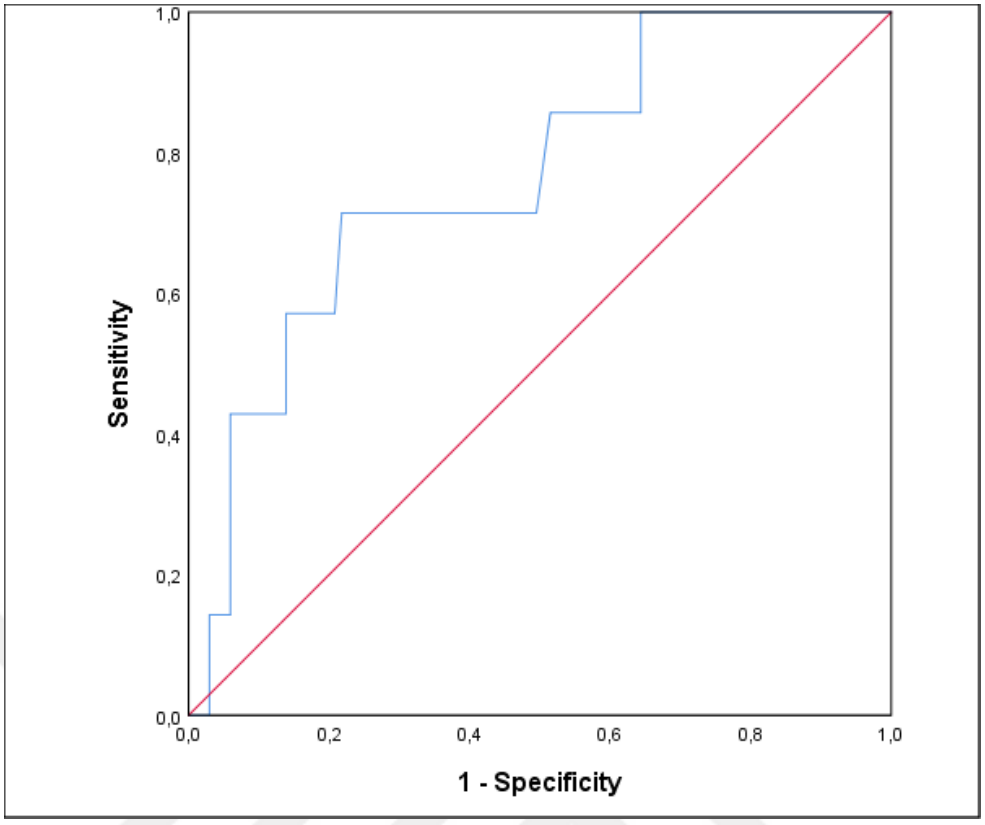
Sekonder adrenal yetmezlik tespiti için düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dk cut-off değeri 16 alındığında toplam 72 kişi ikinci basamak testine yönlendirilmekte ve bunlardan 7'sinde sekonder adrenal yetmezlik tespit edilmektedir. Alınan bu yeni cut-off değeri ile 36 kişi ikinci basamak testine yönlendirilmemiştir.

Tablo 11: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik saptanan hastaların pozitif ve negatif prediktif sayısal değerleri

		Adrenal yetmezlik gold		Toplam
		Var	Yok	
Primer 14,80	Var	7	33	40
	Yok	0	68	68
Sekonder 16	Var	7	65	72
	Yok	0	36	36
Toplam		7	101	108



Şekil 11. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin primer adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği

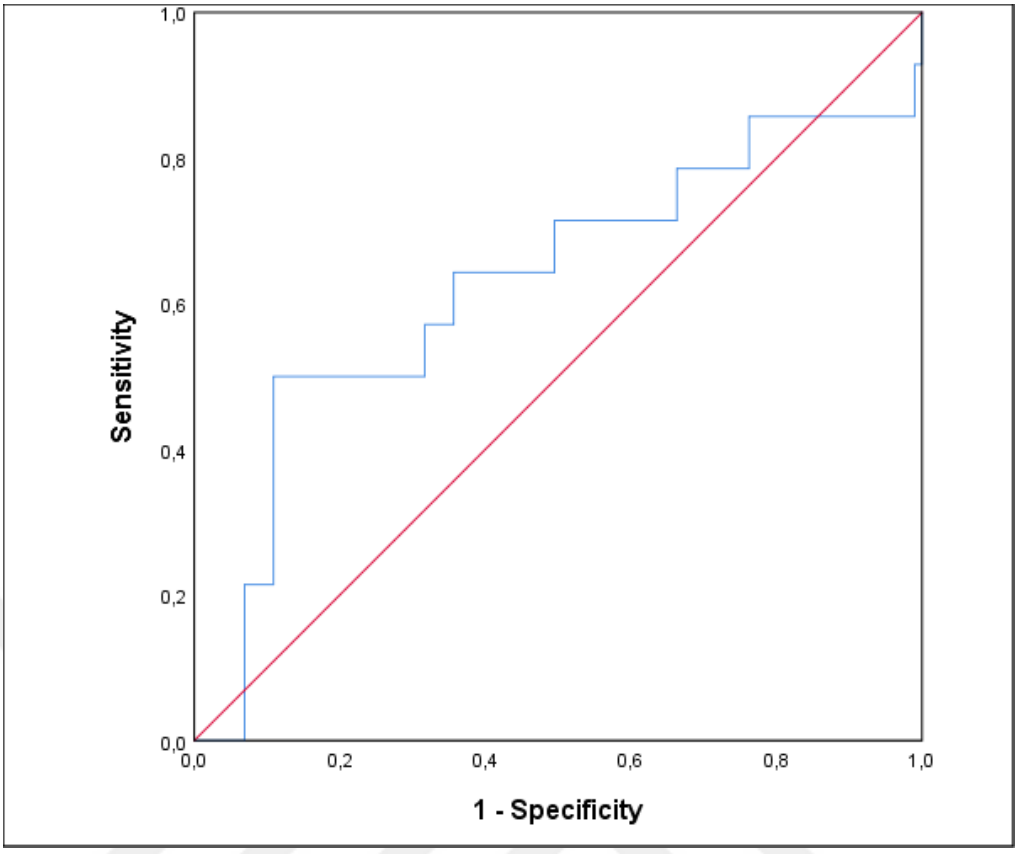


Şekil 12. Düşük doz ACTH testi 30. Dk değerinin sekonder adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği

Bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetmezliğinin tespiti için kullanılmasında cut-off değeri belirlemek için yapılan ROC analizinde anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Tablo 12: Bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetmezliğin tespiti için yapılan ROC analizi istatistik ve istatistiksel tanı ölçümleri

Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı		p
			Alt sınır	Üst sınır	
0,627	0,093	0,126	0,444	0,809	0,126

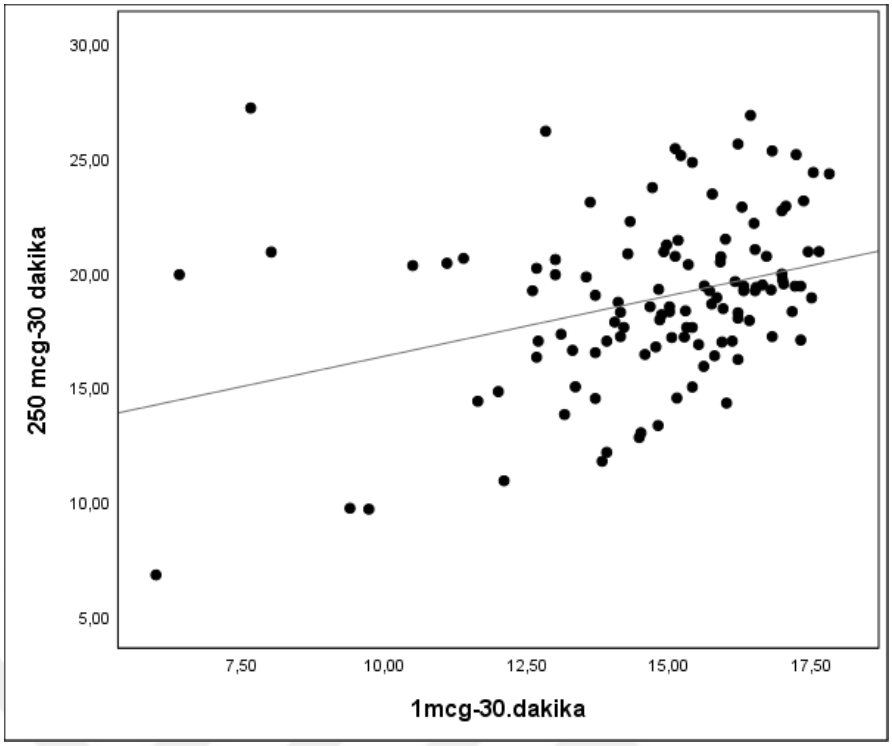


Şekil 13. Bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetmezlik tespiti için yapılan ROC analizi grafiği

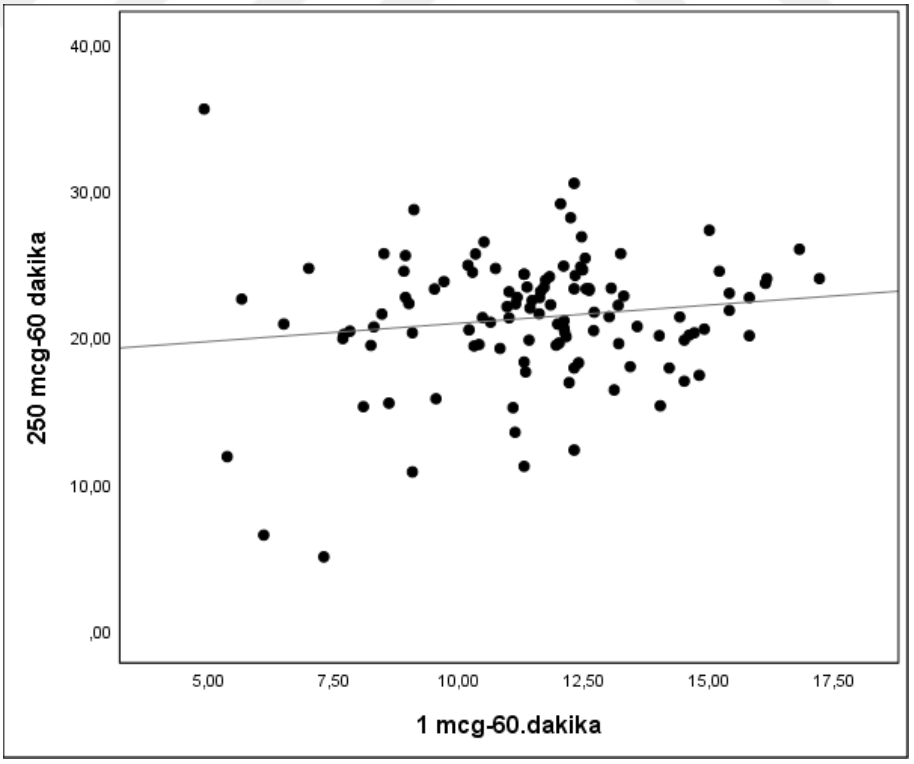
Düşük ve standart doz ACTH uyarı testi 30. Dakika değerleri arasında aynı yönlü düşük derecede anlamlı korelasyon varken 60. Dakika değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 13: Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testlerinin pik kortizol değerlerine göre uyumu

		30. Dakika	60. Dakika
1mcg -250mcg	r	0,334	0,080
	p	**<0,001**	0,396



Şekil 14. Düşük doz ACTH testi 30. Dk ile standart doz ACTH testi 30. Dk değerleri arasındaki korelasyon grafiği



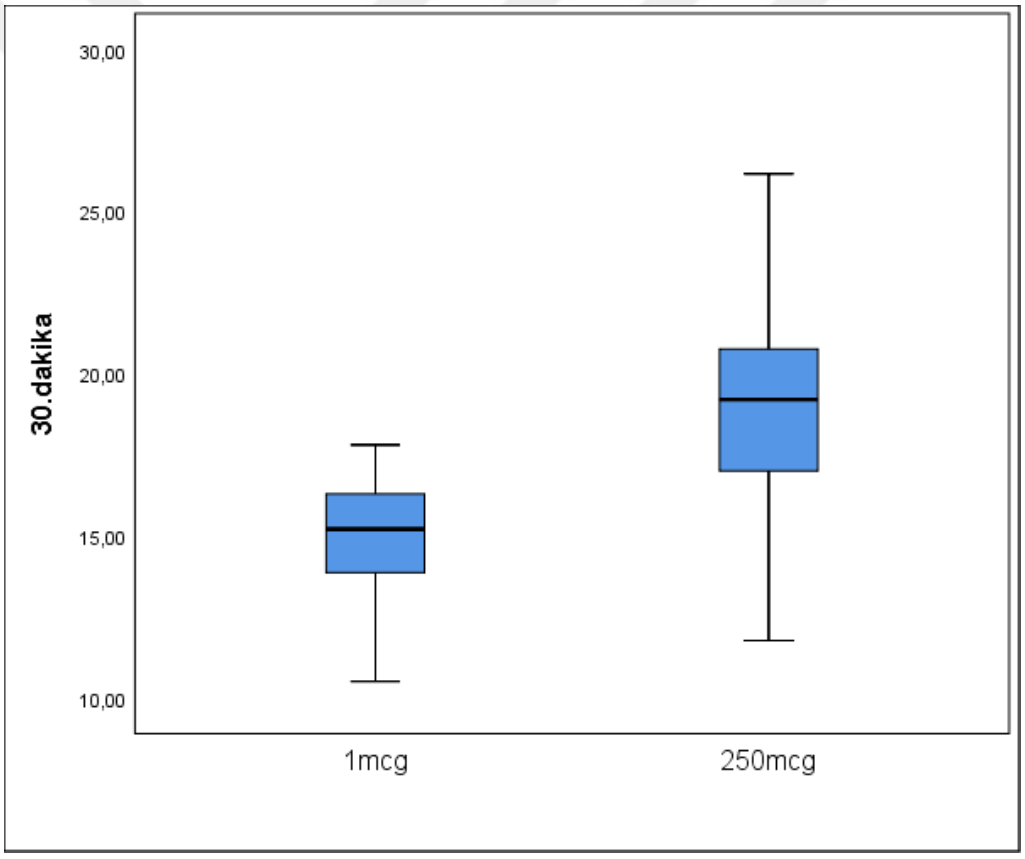
Şekil 15. Düşük doz ACTH testi 60. Dk ile standart doz ACTH testi 60. Dk değerleri arasındaki korelasyon grafiği

Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testleri arasında 30. Dakika ve 60. Dakika değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre standart doz ACTH uyarı testi 30. Dakika ve 60. Dakika değerleri düşük doz ACTH uyarı testine göre daha yüksektir.

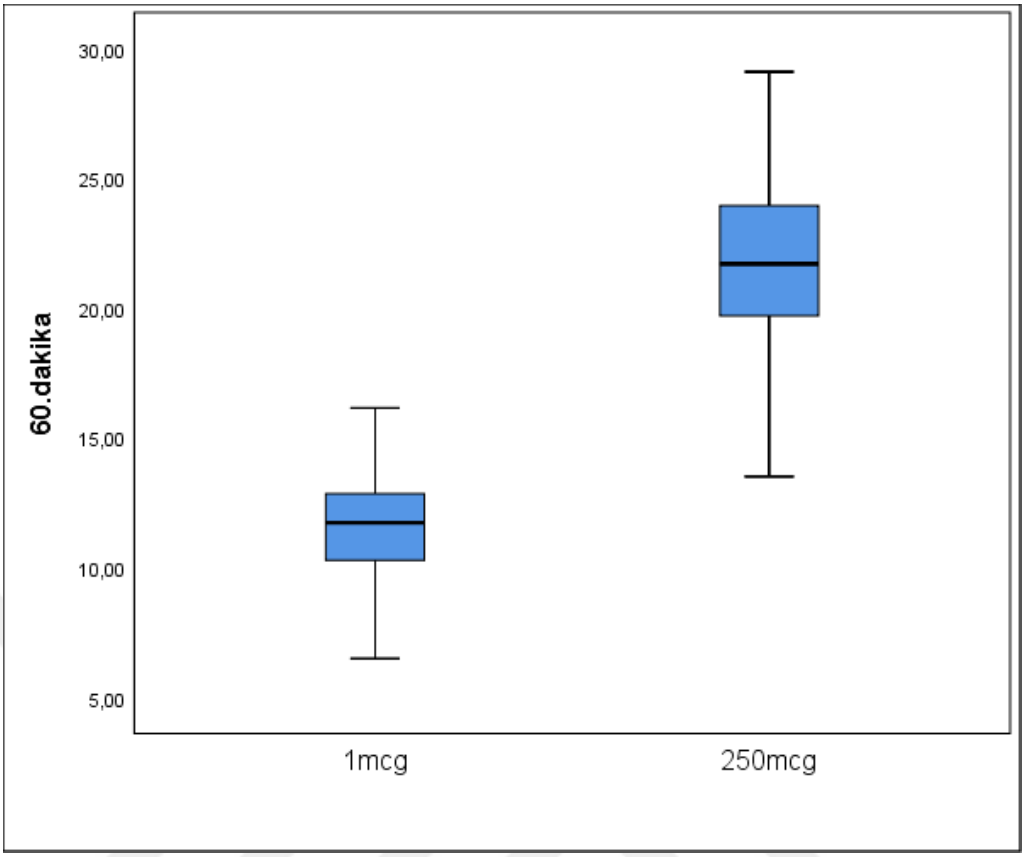
Tablo 14: Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testinde pik kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	1mcg			250mcg			p
	Ort	s. S.	Medyan	Ort	s. S.	Medyan	
30. Dakika	14,77	±2,27	15,20	18,87	±3,67	19,20	**<0,001**
60. Dakika	11,54	±2,49	11,73	21,34	±4,37	21,70	**<0,001**

Mann Whitney U Testi



Şekil 16. Düşük doz ACTH testi 30. Dk ile standart doz ACTH testi 30. Dk değerlerinin grafiği



Şekil 17. Düşük doz ACTH testi 60. Dk ile standart doz ACTH testi 60. Dk değerlerinin grafiği

5. TARTIŞMA

Adrenal yetersizlik, endojen kortizol üretiminin azalmasıyla karakterize hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Adrenal yetersizlik otoimmün adrenalit gibi adrenal bez kaynaklı olabileceği gibi ACTH üretiminin azalması veya durmasına neden olan hipofiz tümörleri gibi hipofizer kaynaklı olabilir. Eksojen steroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı HPA aksın süpresyonu da adrenal yetersizliğe sebep olabilir. Bizim çalışmamızda oks kullanımı olan, sistemik veya topikal steroid içeren ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Literatürde yapılmış olan çalışmalar adrenal yetersizliği öngörmede cut-off değerlerin uygun bir şekilde belirlenmesinin gerektiğini bize gösterdi. Bu çalışmada primer ve sekonder adrenal yetersizlik şüphesi olan hastalarda 1 µg ve 250 µg ACTH uyarı testine verilen kortizol cevabını karşılaştırıldı ve adrenal yetersizlik teşhisinde düşük doz ACTH uyarı testinin optimal cut-off değeri ve teşhis doğruluğu incelendi. Bu çalışmada düşük doz ACTH stimülasyon testinin klinik kullanımdaki faydasını ve standart doza alternatif olabileceğini değerlendirdik.

HHA aks kişi için özellikle iç ve dış strese karşı verilen yanıtta çok önemlidir. Bu aksın laboratuvar değerlendirmesinde bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılır. Bazal kortizol değeri 3 µg/dl altında ise kuvvetli derecede HHA yetmezliği düşünülürken, 18 µg/dl üzerinde ise HHA aks normal olarak değerlendirilir. Bu değerler arasında ise net yorum yapılamaz. Klinik şüphe, gereklilik halinde dinamik testler ile HHA aks araştırılır. Dinamik testlerde bugün için kabul edilen altın standart test İHT'dir (41,51,61). İHT ile elde edilen kortizol değerlerininin yorumlanması ile ilgili literatürde değişik eşik değerler bulunmaktadır. Ayrıca bu test iskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalıkta uygulanamaz. Uygulandığında ise yakın medikal takip gerektirir (62).

İHT aksın değerlendirilmesinde altın standart test olmasına rağmen, standart doz ACTH stimülasyon testi yan etkilerinin az olması nedeniyle en çok tercih edilir (63).

Eksojen ACTH, uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Wood ve ark. 1965 yılında adrenal fonksiyonları normal olan, yetersiz olan ve yetersizlik şüphesi olan bir grupta i. M. sentetik ACTH uygulayarak 30. dk.'da plazma

kortizol düzeyini ölçmüşler ve 30 dk. içinde adrenal fonksiyonun değerlendirilebileceğini göstermişlerdir (61).

ACTH testi, 1 µg ve 250 µg olarak iki şekilde uygulanabilir.1 µg ile yapılan teste düşük doz ACTH stimülasyon testi, 250 µg ile yapılana standart doz ACTH stimülasyon testi denir. Bazı yazarlar tarafından standart doz ACTH testinin İHT ile daha korele sonuçları olduğu belirtilse de (50); 250 µg fizyolojik dozun oldukça üzerindedir ve bazı yayınlarda adrenal bezi normal fizyolojik cevaptan 25 kat daha fazla uyardığı bildirilmiştir (64). Sekonder adrenal yetmezlikte 1 µg ACTH testinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (49).1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol 18 µg/dl üzerindeyse hastada adrenal yetmezlik olmadığından bahsedilir (65).

Schultz ve ark. yapmış olduğu çalışmada, serum kortizol düzeylerinin sağlıklı bireylerde stres altında 18 mcg/dl düzeylerine yükseldiğini göstermiştir (66).

Dinamik testlere yanıt olarak kortizolün optimal kesme değerleri hakkında tartışmalar var. Ammari ve ark yapmış olduğu çalışma ve buna benzer çalışmalarda; düşük doz ACTH stimülasyon testine yeterli cevap olarak 19 µg/dl'ye eşit veya daha yüksek değerleri önermiştir (67).

Rasmuson ve ark. yaptığı çalışmada 16 hasta İHT ve 1 µg ACTH testi ile değerlendirilmiştir. Her iki test içinde 18 µg/dl eşik değer olarak kabul edildiğinde bütün hastaların İHT ve 1 µg ACTH testi'ne yeterli cevap verdikleri belirlenmiştir (68).

Bir metaanaliz çalışmasında; sağlıklı bireylerde 1 µg ACTH stimülasyon testine yanıt olarak en düşük kortizol cevabının 12,5 µg/dl'den daha düşük olabileceğine dair yapılmış çalışmalar vardır. Yine aynı çalışmada; 250 µg ve 1 µg ACTH testleri karşılaştırılmış, kortizol yanıtını ölçmedeki en uygun zamanlama açısından çalışmalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte; hiçbir çalışmada 30, 60. dakika ve pik kortizol değerlerinde tanısal ayrımda istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (69).1 µg ve 250 µg ACTH uyarı testlerinin tanı koymadaki performansları karşılaştırılmış olup,1 µg ACTH testi için daha iyi sensitiviteye bağlı olarak tanı koymadaki performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Düşük doz ACTH uyarı testi için yeterli kortizol eşik değerinin 12,5 µg/dl olduğunu gösteren bir çalışma ülkemizde yapılmıştır (6). Erciyes üniversitesinde, Karaca ve ark. 25-69 yaş aralığındaki 55 sağlıklı gönüllüde yaptığı 1 µg ACTH,

standart doz ACTH ve GST'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada 1 µg ACTH testi ile pik kortizol düzeyine 30. Dakikada, standart doz ACTH testi sonrası 90. dakikada, GST sonrası 180. dakikada ulaşılmıştır. Standart doz ACTH stimülasyon testine ortalama pik kortizol yanıtının düşük doz ACTH ve GST'den anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş. Düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerine ortalama pik kortizol yanıtları arasında pozitif korelasyon saptanmışken, 1 µg ACTH ile GST ve Standart doz ACTH ve GST ortalama pik kortizol yanıtları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Standart doz ACTH stimülasyon testine 20 µg/dl'den yüksek pik kortizol cevabı veren gönüllülerde, 1 µg ACTH ve GST'den sonra elde edilen en düşük pik kortizol yanıtları, sırasıyla 12.5 ve 9.1 µg/dl bulunmuştur (6).

Bizim çalışmamızda düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dakikada cut-off değerinin en düşük pik kortizol yanıtı 16 µg/dl bulundu (tablo 6). Primer adrenal yetersizlik ve sekonder adrenal yetersizliğin düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dakikada cut-off değerinin en düşük pik kortizol yanıtları sırasıyla 14,80 µg/dl ve 16 µg/dl değerleri bulundu.

Bir metaanaliz çalışmasında standart doz ACTH stimülasyon testine yanıt olarak 16 µg/dl'den daha düşük ve 30 µg/dl'den daha yüksek pik kortizol cevabı sırasıyla HPA aksının yetersizliği ve yeterliliğini değerlendirmede yüksek belirleyici olarak bulundu. Düşük doz ACTH stimülasyon testi için, HPA aksın yetersizliği ve yeterliliğini değerlendirmede pik kortizol cevabının sırasıyla 16 µg/dl'den düşük ve 22 mcg/dl'den yüksek olması en iyi belirleyici olarak önerildi (69).

Keleştimur ve ark. yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı bireylerde standart doz ACTH stimülasyon testine yanıt olarak pik kortizol değeri 24,8 µg/dl ile 41,3 µg/dl arasında olduğu gösterildi (46).

Abdu ve ark yapmış olduğu klinik çalışmada düşük doz ve standart doz test için cut-off değeri 21.75 µg/dl alınmasının 18.12 µg/dl'ye göre klinik karar vermede ve tedavi uygulamada; 18.12 µg/dl'ye göre daha güvenli olduğu gösterilmiş. Düşük doz teste kortizol cevabının >21.75 µg/dl olması HPA aksın sağlam olduğunu göstermede %100 sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiş; standart dozda ise düşük doza göre daha az sensitivite ve %3 yanlış pozitif sonuç elde edilmiştir (70).

Mongioi ve ark yapmış olduğu klinik çalışmada 1 µg ACTH testi uygulanan 103 hasta alınmıştır.4 hastanın 2 tanesinde primer, 2 tanesinde sekonder adrenal

yetersizlik saptanmış. Standart cut-off değer 500 nmol/l (18.12 µg/dl) olarak alındığında duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %67.3 ve yüksek oranda yanlış pozitif olarak sonuçlanmıştır.401.5 nmol/l (14.53µg/dl) cut-off değer olarak alındığında duyarlılık %100 ve özgüllük %93.9 olarak sonuçlanmış. Düşük doz ACTH stimülasyon testinde 401.5 nmol/l (14.53µg/dl) cut-off değer olarak alındığında yanlış pozitiflik oranının anlamlı derecede azaldığı, fakat duyarlılığın yüksek kaldığı gözlenmiştir (71).

Bizim çalışmamızda ise düşük doz ACTH uyarı testine kortizol cevabı >16 µg/dl alındığında %100 Sensitivite, %35,64 Spesifite, %17,72 PPD ve %100,00 NPD elde edildi. Cut-off değeri 18µg/dl alındığında ise %100 Sensitivite, %0 Spesifite, %12,17 PPD ve %0 NPD elde edildi. (tablo7)

Dekkers ve ark yapmış olduğu klinik çalışmada; adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda 1 µg ve 250 µg ACTH testine kortizol cevabı karşılaştırılmış; toplamda 207 hasta alınmış. Her iki ACTH testinde kortizol cevapları arasındaki ortalama fark 26 nmol/l saptanmış olup;250 µg'lık ACTH testine anlamlı derecede yüksek cevap alınmış. Kortizolün cut-off değeri 550 nmol/l (19.93µg/dl) alındığı çalışmada; her iki testin tanı koydurucu performansları benzer bulunmuş; fakat 250 µg'lık teste anlamlı derecede normal test sonuçlarının geldiği görülmüş. Bireysel olarak; her iki teste kortizol cevabındaki fark önemli olabileceği ve 250 µg testindeki cevap; 1 µg'lık teste verilen yanıttan her zaman yüksek olmayabileceği görülmüş. 30. Dakikada verilen kortizol cevaplarının her iki teste de birbiriyle korele olduğu görülmüştür (72).

1 µg'lık ACTH testi maximal kortizol cevabını veren en düşük doz olarak bilinir; ilk değerlendirmede hangi dozun uygulanması gerektiği halen tartışmalıdır. Suprafizyolojik doz olan 250 µg ACTH testinin ılımlı sekonder adrenal yetmezliği değerlendirmede duyarlılığı azalır. Tordjman ve ark. yapmış olduğu çalışma sonucunda sekonder adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde 1 µg ACTH testi'nin duyarlı olduğunu ve 250 µg ACTH testinin yerini alabileceğini öne sürmüşlerdir (73).

Bizim çalışmamızda; düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testlerine 30. Dakika kortizol cevabında düşük derecede benzerlik varken; 60. Dakika değerleri arasında benzerlik saptanmadı. (tablo 13)

Dickstein ve ark yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı gönüllülere uygulanan standart doz ve düşük doz ACTH uyarı testinde farklı bazal kortizol düzeyleri olmasına

rağmen, 30 dakika ortalama kortizol cevabı benzer bulunmuştur.60 ve 90. Dakikalarda ise 1µg ACTH uyarı testinde; standart doz ACTH testine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ACTH testine 30. Dakikada alınan kortizol cevabının, bazal kortizol değerleri veya günün herhangi bir saatinde uygulanmasıyla değişmediği gözlenmiştir ve 1 µg ACTH stimülasyon testinin çoğunda pik kortizol cevabına 30. Dakikada ulaşıldığı gözlenmiştir (74).

Bizim çalışmamızda düşük doz ACTH uyarı testine 30. Dakikada alınan ortalama kortizol yanıtı 60. Dakikaya göre daha yüksek iken; standart doz ACTH uyarı testinde ise 60. Dakikada alınan kortizol yanıtı 30. Dakikaya göre daha yüksek saptandı. (tablo 3,4)

Yapılan çalışmalarda ACTH stimülasyon testi ile 0. Dakikadaki değere göre 7 µg/dl veya 2 katı düzeyinde artışın beklenmesine dair veriler vardır (7).

21 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada, ACTH uygulamasında bazal serum kortizol değerleriyle, kortizol değerindeki artışın ters orantılı olduğu tespit edildiğinden, kortizol değerindeki artışın adrenal yetmezliği tahmin etmede uygun olmadığı varsayılmıştır (75).

Bizim çalışmamızda; bazale göre artış yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Buna göre 250 µg artış yüzdesi (%151,86±148,90) 1 µg artış yüzdesine göre (%97,00±93,35) daha fazladır ($p<0,001$). Fakat; kortizol değerindeki artışın adrenal yetmezliği öngörmede uygun olmadığı varsayıldı.

Çalışmamızın eksik olan yanı, uyarı testlerinin 60. Dakikadan sonra sonlandırılmasıdır. Karaca ve ark 55 sağlıklı gönüllüde yapmış olduğu çalışmada standart doz uyarı testi uygulamasının 120. dakikasında pik kortizol cevabına ulaşılmıştır, eğer standart doz ACTH stimülasyon testi 60. Dakikadan sonra sonlandırılsaydı gönüllülerin %11'i adrenal yetmezlik varmış gibi yorumlanacaktı. Eğer 30. Dakikadan sonra sonlandırılsaydı yanlış pozitiflik oranı %20'ye yükselecekti. Standart doz ACTH stimülasyon testinde 90 dakika süresince 20 µg/dl'ye ulaşılmazsa, adrenal yetersizliğin klinik belirtileri de yoksa test süresi 120 dakikaya uzatılmalıdır (6).

Klinik pratikte ACTH testleri adrenal yetersizliğin değerlendirmesinde sıklıkla kullanılır; sonraki basamaklar bu sonuçlarla hastanın klinik bulgularının birlikte değerlendirilmesine bağlıdır. Bu çalışmanın bir avantajı da adrenal yetmezliği

değerlendirmede kullanılan 1 µg ve 250 µg ACTH uyarı testlerine yeterli yanıt alınmadığı durumlarda altın standart test olan İHT de yapılmıştır.

Kliniğimizde adrenal yetersizlik düşünülen hastalara öncelikli olarak 1 µg ACTH uyarı testi yapıyoruz; yeterli yanıt alınmadığı durumlarda 250 µg ACTH uyarı testini uyguluyoruz. Bizim çalışmamızda 115 hastaya ilk aşamada 1 µg ACTH testi uygulanmış olup, ikinci aşamada 250 µg ACTH uygulanmıştır. Mevcut analizin en büyük gücü hasta sayısının fazla olmasıdır.

6. SONUÇ

Adrenal yetersizlik teşhisinde düşük doz ACTH uyarı testinin optimal cut-off değeri ve teşhis doğruluğu incelendi. Çalışmamızda 115 adrenal yetmezlik şüphesi olan bireylerin 7 tanesinde primer adrenal yetersizlik (%6,09); 7 tanesinde ise sekonder adrenal yetersizlik (%6,09) saptandı.

Düşük doz ACTH uyarı testine 30. Dakikada alınan ortalama kortizol yanıtı 60. Dakikaya göre daha yüksek iken; standart doz ACTH uyarı testinde ise 60. Dakikada alınan kortizol yanıtı 30. Dakikaya göre daha yüksek saptandı. Düşük doz ve standart doz ACTH uyarı testlerine 30. Dakika kortizol cevabında düşük derecede benzerlik varken; 60. Dakika değerleri arasında benzerlik saptanmadı.

Bazale göre artış yüzdesi standart doz ACTH uyarı testinde daha fazladır fakat; bazale göre artma yüzdesinin adrenal yetersizlik teşhisi için kullanılmasında anlamlı bir cut-off değeri bulunamamıştır.

Sekonder adrenal yetersizlik saptanan hastalar hariç tutulduğunda; düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dakika cut-off değeri 14,8 µg/dl alındığında 68 kişiye standart doz ACTH uyarı testi yapılmasına gerek kalmamıştır.

Adrenal yetmezlik tanısında İHT yıllardır altın standart olarak kabul edilse de; son yıllarda yapılan çalışmalarda İHT'nin önemli oranda yanlış pozitifliğe yol açabileceğinin gösterilmesi, çeşitli kontrendike olduğu durumların olması ve yüksek hipoglisemi riski; 1 µg ACTH stimülasyon testinin bazı hastalarda tanı koymada yetersiz kalması, 250 µg ACTH uyarı testinin fizyolojik dozun oldukça üzerinde bir uyarı olması ve sekonder adrenal yetmezlikte yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle adrenal yetmezlik tanısının konulmasında hala ideal bir test bulunamamıştır.

Sonuç olarak, düşük doz ACTH uyarı testinin adrenal yetersizliğin teşhisinde faydalı olduğu görülmüştür. Düşük doz ACTH uyarı testinde 30. Dakikada cut-off değeri daha düşük (16 µg/dl) aldığımız zaman, 36 kişiye standart doz ACTH uyarı testi uygulanmasına gerek kalmamıştır. Bu bize hem maliyet-etkililik açısından hem de suprafizyolojik ACTH dozuna maruziyeti azaltmak açısından fayda sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26:221
2. Jenkins D, Forsham PH, Laidlaw JC, Reddy WJ, Thorn GW. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency. Am J Med 1955;18:3
3. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitaryadrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress. 2007; 10 (1): 13-25
4. Speckart PF, Nicoloff JT, Bethune JE. Screening for adrenocortical insufficiency with cosyntropin (synthetic ACTH).Arch Intern Med 128:761-31971
5. Streeten DH, Anderson GH Jr, Bonaventura MM.The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. J Clin Endocrinol Metab 1996;81-285.
6. Karaca Z, Lale A, Tanrıverdi F, Kula M, Unluhızarcı K, Keleştimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. Pituitary 14: 134-140, 2011
7. Erturk E, et al. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insülin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2350-2354
8. Aron DC, Findling JW, Tyrcell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In:Gardner DG, Shoback D (eds), Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.8th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2007;101-156.
9. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. 1960; 94: 257-273.
10. Yörükan S. Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri. In:Guyton A, Hall J, editors. Guyton & HallTextbook of Medical Physiology. 10 ed.Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001, pp. 846-848.
11. Sofroniew MV. Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections. Prog Brain Res. 1983; 60: 101-114.
12. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in humansteroid hormone biosynthesis. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8(4):289-300.

13. Church D, Semple R.Disorders of cortisol secretion. In: Baynes W, Dominiczak M, editors. Medical Biochemistry; 50th ed. 2019.
14. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. J Clin Endocr Metab. 2006;91(10):3725-3745.
15. Nieman L.Adrenal Cortex. In:Goldman L, Schafer A editors.Goldman-Cecil Medicine.25ht ed.New York
16. Ersöz B.Adrenal korteks hormonları. In:Onat T, Emerk K, ed.Temel Biyokimya.İzmir:Saray Med Yay; 1996.p.738-64
17. Granner DK. Hormones of the adrenal cortex.İn:Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, ed.Harper's Biochemistry.USA:Mc Graw Hill;2000.p.575-87
18. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 491-551.
19. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroidbinding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. J Clin Endocr Metab. 1990;71(1):34-39.
20. Venkatesh B, Cohen J, Hickman I, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. Intensive Care Med. 2007;33(10):1746-1753.
21. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. Clin Endocrinol (Oxf). Feb 1981;14(2):193-212.
22. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med. 2003;348(8):727-734.
23. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. Curr Opin Crit Care. 2007;13(4):363-369.
24. Rogerson FM, Fuller PJ. Interdomain interactions in the mineralocorticoid receptor. Mol Cell Endocrinol. 2003;200(1-2):45-55.
25. Morita H, Isomura Y, Mune T, et al. Plasma cortisol and cortisone concentrations in normal subjects and patients with adrenocortical disorders. Metabolism. 2004;53(1):89-94.

26. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocr Rev. 1997;18(1):135-156.
27. Palermo M, Gomez-Sanchez C, Roitman E, Shackleton CH. Quantitation of cortisol and related 3-oxo-4-ene steroids in urine using gas chromatography/mass spectrometry with stable isotope-labeled internal standards. Steroids. 1996;61(10):583-589.
28. Kornel L, Miyabo S. Studies on steroid conjugates: IX. Urinary excretion of sulfate conjugated metabolites of cortisol in man. Steroids. 1975;25(6):697-706.
29. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. Crit Care. 2004;8(4):243-252.
30. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. J Clin Invest. 1991;88(2):385-389.
31. Erdoğan G. Adrenal korteks Genel Bilgiler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik; 2.baskı. Ankara Nobel tıp kitabevi 2005
32. Himathongkam T. Dluhy RG, Williams GH. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. J Clin Endocrinol Metab 1975;41:153-9.
33. Chattoraj SC, Watts NB. Endocrinology, In:TietzNW, ed.Textbook of Clinical Chemistry.Philadelphia:WB Saunders Co;1986.p.1038-115.
34. Willis AC, Vince FP. The prevelance of of Addison's disease in Coventry UK. Postgrad Med J 1997;73:286.
35. Lauretti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falomi A. Is the prevalance of addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Met 1999;84:1762.
36. 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.)
37. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of adrenal cortex.Harrison's Principles of Internal Medicine.15 th edition.New York, The Mc-Graw-Hill Companies 2001; 2084-2105.

38. UpToDate. Lynnette K Nieman. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults 2018.
39. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69(4):603
40. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2019 Temd:98
41. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocr Metab.1994;79(4):923-931.
42. Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. JAMA. 1988;259(5):708-711.
43. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 177-281.
44. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests, 3rd ed. W.B. Saunders, Philedelphia, PA, 1995.
45. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1996; 335 (16): 1206-1212.).
46. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. J Endocrinol Invest.1995;18(11):823-826.
47. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotropic hormone test in practice. Am J Med 1985.79:679-684
48. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Lancet 1988;1(8596):1208-1210.
49. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1 μg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 μg) test, the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary adrenal axis immediately after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 85: 3713-3719, 2000

50. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P.The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of thehypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf).1996;44(2):141-146.
51. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. Metabolism. 1986; 35 (8): 763-780.
52. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standard i.m. glucagon stimulation test (IMGST). Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49(6):773-778.
53. Goodwin PM, Capildeo R, Harrop JS, Marks V, Rose FC. The metabolic and hormonal response to glucagon. Part 1. Normal subjects. J Neurol Sci. 1976;27(3):373-380.
54. Rao RH, Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. Metabolism. 1987; 36 (7): 658-663.
55. Giuffrida FM, Berger K, Monte L, et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. Growth Horm IGF Res. 2009; 19 (1): 77-81.
56. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. Eur J Endocrinol. 2010; 162 (3): 477-482.
57. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40 (5): 603-609.
58. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis following pituitary surgery. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 53 (3): 309-312.
59. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. J Clin Invest. 1988;81(3):766-774.

60. Michelson D, Stone L, Galliven E, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Endocr Metab. 1994;79(3):848-853.
61. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A Rapid Test of Adrenocortical Function. Lancet. 1965; 1 (7379): 243-245.
62. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, et al. A comparison of low- dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82 (1): 45-52.
63. Reynolds RM, Stewart PM, Seckl JR, Padfield PL (2006)Assessing the HPA axis in patients with pituitary disease: a UK survey. Clin Endocrinol 64:82–85
64. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamopituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol.1996;135 (1): 27-33.
65. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, Lee MW, Pescovitz OH. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skullbased tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82 (6): 1995-1998.
66. Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, Goad EG, Smithline HA, Martin GB, Fath JJ, Wortsman J, Nowak RM (1993) A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. Crit Care Med 21:1339–1347
67. Ammari F, Issa BG, Millward E, Scanion MF (1996) A comparison between short ACTH and insulin stress tests for assessing hypothalamo-pituitary-adrenal function. Clin Endocrinol 44:473–476
68. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E (1996) A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol 44:151–156
69. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K, Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency (2008) Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 93:4245–4253

70. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN (1999) Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 84:838–843
71. Mongioì LM, Condorelli RA, Barbagallo F, Cannarella R, La Vignera S, Calogero AE Accuracy of the Low-Dose ACTH Stimulation Test for Adrenal Insufficiency Diagnosis: A Re-Assessment of the Cut-Off Value.J Clin Med. 2019 Jun 5;8(6).
72. Dekkers OM, Timmermans JM, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM.Comparison ofthe cortisol responses to testing with two doses of ACTH in patients with uspected drenal nsufficiency. Eur J Endocrinol. 2011 Jan;164(1):83-7
73. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80 (4): 1301-1305.
74. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, Lahav M (1991) Adrenocorticotropin stimulation test:effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. J Clin Endocrinol Metab 72:773–778
75. Kukreja SC, Williams GA (1981) Corticotrophin stimulation test:inverse correlation between basal serum cortisol and its response to corticotrophin. Acta Endocrinol 97:522–524

8. ÖZGEÇMİŞ

I- KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Betül KAYMAK

Doğum tarihi : 24/04/1985

Yabancı dil : İngilizce

Görev yeri : SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği

Mail Adresi : betkaymak@hotmail. Com

II- EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite ve fakülte: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2010

III- İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

Bağcılar 10 Nolu Aile Sağlığı Merkezi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği

IV- TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği-2016

V- UZMANLIK TEZİ

Adrenal yetersizliğin tanısında düşük ve standart doz ACTH uyarı testinin karşılaştırılması