



# Endokrin Aciller

Nilgün GÜVENER\*, Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ\*

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, ANKARA

## Endocrine Emergencies

**Key Words:** Diabetic ketoacidosis, Hyperosmolar nonketotic coma, Adrenal insufficiency, Hypercalcemia, Hypocalcemia, Thyroid storm, Myxedema coma.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik ketoasidoz, Hiperosmolar nonketotik koma, Adrenal yetmezlik, Hiperkalsemi, Hipokalsemi, Tiroid fırtınası, Miksödem koması.

## I. DİYABETİK KETOASİDOZ ve HİPERGLİSEMİK HİPEROSMOLAR NONKETOTİK KOMA

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK), diabetes mellitusun hayati risk taşıyan metabolik komplikasyonlarıdır. Rölatif ya da mutlak insülin eksikliği ile, artmış kontrregülatör hormon (glukagon-katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol) düzeylerinin tetiklediği artmış hepatik glikoz üretimi ile azalmış glikoz hücre alımının neden olduğu ciddi hiperglisemi durumu söz konusudur.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, DKA yıllık insidansı her 1000 diyabetik vaka da 4.6-8 epizod olup, mortalite oranı gelişmiş

ülkelerde %2-10 arasında bildirilmektedir. Altmışbeş yaş üzerinde mortalite %20'yi bulurken, genç erişkinlerde bu oran %2-4 civarındadır. HHNK görülme sıklığı ise her 100.000 vaka da 17.5 oranında bildirilmektedir. Bir seride ortalama görülme yaşı 57-69 olup, vakaların %70'i kadın olarak bildirilmekte, %39'unda akut infeksiyon varlığı, %28'inin evde bakım hastası olduğu ve %18'inde demans varlığı bildirilmektedir. Hastaların çoğunda tip 2 diyabet öyküsü mevcut iken, %40'ında önceye ait hikaye alınmayabilir. Mortalite oranı değişik serilerde %12-46 olarak bildirilmektedir. Yaşla beraber mortalite oranı artmakta, 75 yaş altında bu oran %10 iken, 79-84 yaş arasında %19, 85 yaş ve üzerinde %35'i bulmaktadır.

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Nilgün GÜVENER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Bahçelievler, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 03.06.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 13.06.2004

**PATOGENEZ****Glikoz ve Lipid Metabolizması**

İnsülin eksikliği ve glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol gibi kontrregülatuar hormon düzeylerinin artışı, artmış glikojenoliz ve artmış glikoneogenez yoluyla hepatik glikoz üretiminde artışa neden olmaktadır. Artan proteoliz ile açığa çıkan aminoasit prekürsörleri glikoneogenez için substrat olarak kullanılır. Düşük insülin ve yüksek katekolamin konsantrasyonları periferik dokularda glikoz alımını azaltmakta, artmış hepatik glikoz üretimi ile azalmış periferik kullanım ciddi hiperglisemi tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Hiperglisemi, glikozüri ve osmotik diürece ve sonuçta dehidratasyona neden olur. Özellikle böbrek perfüzyonunun azaldığı yaşlı hastalarda azalmış glikoz klerensi hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır.

DKA'da, insülin eksikliği ile beraber, artmış katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu hormon sensitif lipazı aktive ederek, trigliseridlerin yıkımına ve serbest yağ asitlerinin salınımına neden olur. Artan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alınır. Serbest yağ asitlerinin karaciğerdeki kaderini sitosolik malonil-koenzim A (CoA) düzeyleri belirler. DKA'da portal sistemde insülin/glukagon oranının azalması, malonil-CoA seviyelerinde düşmeye ve dolayısıyla, serbest yağ asitlerinin mitokondriyal membranı geçişini sağlayan karnitin palmitoltransferaz I enziminde aktivasyona neden olur. Diğer tarafta, karnitin palmitoltransferaz II enzimi tarafından esterifikasyon geri çevrilerek, "fatty" açil CoA oluşturulur. Bu da beta-oksidatif yolağa girerek, keton cisimleri olan beta-hidroksi butirik asit ve asetoasetik asit yapımında kullanılır. Asetoasetat nonenzimatik dekarboksilasyonla asetona çevrilir ve üretilen keton cisimleri kısmen idrarla atılır.

**Asit-Baz Dengesi, Ketozis**

**DKA:** DKA'daki asidoz, beta-hidroksibutirik asit ve asetoasetik asitin aşırı üretimi neticesinde ortaya çıkar. Fizyolojik pH'da ketoasitler ayrılarak, artmış hidrojen iyonu, bikarbonata bağlanarak serum bikarbonat düzeylerini azaltır. Keton cisimleri, sirkülasyonda anyonik formda bulunarak, anyon aralığını artırır.

Anyon aralığı= Na-(Cl + HCO<sub>3</sub>)

Bu formüle göre normal anyon aralığı: 12 ± 2

Bikarbonattaki azalma nedeniyle, DKA'da anyon açığı artmıştır.

**HHNK:** HHNK hastalarında, portal ven insülin düzeyleri, DKA saptanan hastaya göre daha yüksektir. Bu durum ile, hiperosmolarite ve dehidratasyon lipolizi inhibe edebilmekte, serbest yağ asitlerinde fazla bir artış olmaması itibarıyla ketogenez gerçekleşmemektedir.

**Sıvı-Elektrolit Dengesi**

Hiperglisemi osmotik diürece neden olarak, sıvı ve elektrolit kaybına neden olmaktadır. Sıvı kaybı DKA'da 5-7 L, HHNK'da 8-10 L civarındadır.

**DKA:** Keton cisimleri, ek olarak osmotik etki yaratarak diürece arttırmaktadırlar. Ayrıca, idrardaki ketoasitler, elektriksel nötralityi sağlamak üzere pozitif yüklü iyonların (Na, K; Ca ve Mg) da artmış atılımına neden olurlar.

**HHNK:** Susama mekanizmasında bozukluk ya da suya ulaşmada sorun olması durumunda, renal perfüzyonda, dolayısıyla glikozun renal ekskresyonunda azalma olması, hipergliseminin daha da artmasına, osmolaritenin yükselmesine neden olmaktadır. Artan osmolarite, bilinç düzeyindeki azalma ile beraber, sıvı alımında daha da azalmaya, hiperglisemi ve dolayısıyla hiperosmolaritenin ağırlaşmasına neden olmaktadır. Sonuçta tablo letarji, stupor ya da koma gelişime kadar gitmektedir.

DKA ve HHNK'da NaCl eksikliği yaklaşık, Na için 5-13 mmol/kg, Cl için 3-7 mmol/kg civarındadır. Başlangıçta, ekstraselüler sıvıda artan glikoz düzeyleri, suyu intraselüler ortamdaki ekstraselüler kompartımana taşımakta, bu da plazma Na konsantrasyonlarında dilüsyona neden olmaktadır. Sonrasında gelişen osmotik diürez ile su ve NaCl idrarla atılmaya başlar. Su ve sodyum arasındaki kayıp dengesine göre plazma Na konsantrasyonları düşük, normal ya da özellikle su kaybının fazla olduğu HHNK'da yüksek ölçülebilir.

DKA ve HHNK'da 3-15 mmol/kg'a ulaşan total vücut potasyum kaybı söz konusudur. Ancak sıvı değişimleri ve asidoz varlığı nedeniyle plazma potasyum konsantrasyonları düşük, normal ya da yüksek bulunabilir. Azalmış oral alım, kusma ve sekonder hiperaldosteronizm de potasyum kaybını artırabilir.

Fosfor, magnezyum ve kalsiyum osmotik diürez ile kaybedilen diğer elektrolitler olup, 1-2 mmol/kg civarında kayıpları söz konusu olabilir.

**PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER**

## Diabetes mellitus

Yeni tanı tip I diabetes mellitus

Kontrolsüz diyabet

Tedaviye ara verme

İnsülin pompasında (CSII) teknik sorun\*

## Akut hastalık

İnfeksiyon (%20-25)

Miyokard infarktüsü

Akut pankreatit

Serebrovasküler olay

Ciddi yanık

Pulmoner emboli

Travma

## Medikasyonlar

Tiazid diüretikler

Beta-blokerler

Fenitoin

Glukokortikoidler

Didanozin

Sisplatin, L-asparaginaz

Somatostatin

Hiperalimentasyon

Olanzapin, klozapin

## Alkol

## Kokain

\* CSII'nin kullanıldığı erken serilerde, üç yıllık takipte 20 hastada 36 epizod bildirilmiştir.

**TANI KRİTERLERİ**

1. Hiperglisemi (DKA'da > 300-350 mg/dL, HHNK'da > 700 mg/dL),

2. Ketonemi > 3-5 mmol/L (DKA'da),

3. İdrarda nitroprussid reaksiyonu pozitif (DKA),

4. Asidoz (pH < 7.3 veya  $\text{HCO}_3^- < 9-15$  mEq/L) (DKA),

5. Artmış anyon açığı (DKA),

6. Osmolarite > 340 mOsm (HHNK).

DKA ve HHNK tanısında hastada kullanılacak önemli formüller:

1. Anyon açığı=  $\text{Na}-(\text{Cl} + \text{HCO}_3)$

2. Etkatif plazma osmolaritesi  $\text{Posm} = \text{Ölçülen Posm} - (\text{BUN}/2.8)$  veya

Etkatif plazma osmolaritesi  $\text{Posm} = 2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glikoz mg/dL}/18$

**TEDAVİ**

1. Sıvı replasmanı,

2. Hipergliseminin düzeltilmesi,

3. DKA'da asidoza yönelik tedavi?,

4. Elektrolit açığının replasmanı,

5. Presipite eden faktöre yönelik tedavi,

6. Tekrarın önlenmesi.

**Sıvı ve İnsülin Tedavisi**

Tedavideki en önemli basamaklardan biri sıvı eksikliğinin yerine konmasıdır. İlk dört saatte 500-1000 mL/saat, daha sonraki dört saat için 250-500 mL/saat olacak şekilde ayarlanan %0.9'luk serum fizyolojik infüzyonu uygulaması çoğu hasta için uygun görünmektedir. Sıvı açığının yarısı ilk dört-beş saatte verilmelidir. DKA'da 0.2-0.3 U/kg intravenöz (IV) bolus ve ardından 0.1 U/kg/saat hızda infüzyon şeklinde verilecek olan kristalize insülin, 100-200  $\mu\text{U/L}$  insülin düzeyleri oluşturmakta ve insülin reseptörleri satüre etmektedir. HHNK'da ise osmolaritedeki ani değişimleri önlemek üzere, verilecek insülin miktarı yarı dozlarda olacak şekilde daha düşük tutulmalıdır. Tedavide beklenti, plazma glikoz düzeyinin saatte 80-100 mg düşmesi, anyon açık, asidoz ve hiperosmolaritenin düzelmesidir. Hedefler doğrultusunda insülin infüzyonu hızı ayarlanır. Glikoz düzeyleri 250 mg/dL civarına geldiğinde, hipoglisemi ve ani osmolarite değişimini engellemek ve insülinin etkinliği için gerekli substrat olan glikozu temin etmek üzere tedaviye %5 dekstroz infüzyonu eklenir. Tedaviye hastanın ağızdan beslenmesi başlayıncaya kadar devam edilir. Beslenmenin başlaması ile beraber, subkütan insülin yapılarak, uygun sürede infüzyon tedavisi kesilir.

**Potasyum Tedavisi**

Toplam vücut potasyum düzeylerindeki belirgin azalma nedeniyle, DKA ya da HHNK tablosunda gelen her hasta potasyum replasmanı almalıdır. Hasta idrar çıkarınca aşağıdaki kurallar dikkate alınarak potasyum verilir.

Plazma potasyum düzeyi:

< 3 mEq/L → 40 mEq/saat

< 4 mEq/L → 30 mEq/L

< 5 mEq/L → 20 mEq/L

### **HCO<sub>3</sub> Tedavisi**

DKA'da pH'nın 7.1'den fazla olması durumunda HCO<sub>3</sub> verilmemelidir. Derin asidozda ise kontrollü olarak verilmelidir. Nitekim HCO<sub>3</sub> tedavisi gereksiz ve kontrolsüz uygulandığında;

- İntraselüler paradoksik asidoza,
- Doku oksijenasyonunda bozulmaya,
- Hipertonisite ve Na yüklenmesine,
- Hipokalemi riskinde artmaya,
- Serebral disfonksiyona,
- Geç alkalemiye neden olabilir.

### **Fosfat Tedavisi**

Fosfat replasmanı, ciddi hipokalsemi ve tetaniye neden olabilmesi ve uygulamanın klinik sonuçları çok da etkilememesi nedeniyle, ciddi düşük vakalar dışında rutin replasman önerilmemektedir.

### **KOMPLİKASYONLAR**

DKA'da pulmoner ödem, hiperlipidemi, pankreatit ve miyokard infarktüsü gelişebilirken, HHNK'da idrar yolu infeksiyonu, pulmoner infeksiyonlar, pankreatit, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz ve arteryel trombozlar görülebilir. Hipoglisemi ve hipokalemi ise yine her iki durumda da tedavi sırasında ortaya çıkabilen komplikasyonlardır.

Sonuç olarak, DKA ve HHNK hayati risk taşıyan metabolik dekompanseman durumları olup, mortaliteyi azaltmada oldukça titiz bir takip gereklidir.

### **AKUT ADRENAL YETMEZLİK**

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

#### **Primer Adrenal Yetmezlik**

Kronik primer adrenal yetmezlik prevalansı, 120/milyon olup, ortalama tanı yaşı 40 (17-

72)'tir. Addison tarafından ilk tanımlandığında tüberküloz (Tbc) en sık nedeni iken, Tbc'nin efektif tedavisi ile birlikte bugün, Tbc vakalarının %7-20'sinden sorumludur. Buna karşılık, otoimmün adrenalit %70-90 oranı ile en sık karşılaşılan neden olarak rapor edilmektedir. Geri kalanından, diğer granüloamatöz, sistemik fungal infeksiyonlar, metastatik karsinomlar ya da lenfoma, adrenal kanama ya da infarkt, adrenomiyelönöropati ve son dönemde AIDS sorumlu tutulmaktadır. AIDS'te adrenal bezin bazı oportunistik infeksiyonlar tarafından destrüksiyonu, hastalığın geç döneminde hastaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV), *Mycobacterium avium-intracellulare* ya da kriptokok infeksiyonu ile metastatik Kaposi sarkomu infiltrasyonu adrenal yetmezliğe neden olmaktadır.

#### **Sekonder Adrenal Yetmezlik**

Pituiter ya da hipotalamik hastalıklarda ya da yer işgal eden kitle varlığında izole adrenal yetmezlik nadir olup, diğer hormon eksiklikleri de beraberinde sıklıkla görülür. Ayrıca, nörolojik ya da oftalmolojik semptomlarda birlikte olabilir. İzole ACTH eksikliği; izole CRH eksikliği ya da lenfositik hipofizitisi olan kadınlarda ortaya çıkabilir.

#### **Tersiyer Adrenal Yetmezlik**

Uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı CRH üretimindeki süpresyon ile ilişkili adrenal yetmezlik oldukça sıkça görülmektedir. Uzun süreli ACTH testi ile kortizol üretimini arttırmak mümkün olabilir. Tersiyer adrenal yetmezlik, ayrıca Cushing sendromunun tedavisi sonrasında da ortaya çıkabilmekte, uzun süreli endojen hiperkortizolizm hipotalamo-pituiter-adrenal aksta süpresyon yaratmaktadır. Bunlar dışında, hipotalamusta CRH salınımını engelleyecek tümörler, infiltratif hastalıklar (sarkoidoz) ve kranial radyasyon tersiyer adrenal yetmezliğe neden olur.

#### **Akut Adrenal Yetmezlik**

Akut adrenal yetmezlik ya da adrenal kriz, katekolamine rezistan hipotansiyon ve şok tablosu olup, daha önceden tanı almamış veya tanısı olup glukokortikoid dozunu arttırmamış ve majör fizyolojik stres ile karşılaşmış hastalarda ortaya çıkar. İnfeksiyon, travma, gastroenterit ve benzeri stres tablolarında bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, letar-

ji, konfüzyon ve koma tablosu gelişebilir. Karında hassasiyet ve ateş varlığı akut cerrahi karın tablosu ile karıştırılabilir. Hipoglisemi, özellikle sekonder yetmezlikte nadiren ilk bulgu olabilir.

Adrenal krizin ortaya çıkmasındaki majör faktör, mineralokortikoid eksikliğidir. Bununla beraber, glukokortikoid eksikliği de anjiyotensin II'ye ve norepinefrine vasküler duyarlılığı azaltmak, ayrıca renin substratında azalma ve prostaglandin I<sub>2</sub> üretiminde artma nedeniyle hipotansiyona katkıda bulunmaktadır.

Akut adrenal kriz, tanınıp tedavi edilmezse şok, koma ve ölüme sonuçlanır. Normal plazma kortizol düzeyi, akut hastalık varlığında tanıyı ekarte ettirmez. Ancak akut stres varlığında plazma kortizol düzeyinin 25 µg/dL olması adrenal kriz tanısını ekarte ettirir.

Sekonder adrenal yetmezlikte ortaya çıkan hiponatremi de hayati tehlike yaratabilir. < 120 mmol/L değerlerde koma riski vardır.

Sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezliği olan bireylerde akut adrenal kriz gelişimi riski oldukça düşüktür. Çünkü normal renin-anjiyotensin-aldosteron fizyolojisi devam etmekte olup, hipovolemi nadirdir. Bu hastalarda sıklıkla diğer ön hipofiz hormon eksikliğinde söz konusudur. Ayrıca, baş ağrısı, görme kaybı ve görme alanında azalma birlikte olabilir.

### Laboratuvar Bulguları

Adrenal yetmezlik tanısı ancak klinik şüphe ile konabilir. Örneğin; adrenal kriz, daha önceden bilinen adrenal yetmezliği olsun olmasın, periferik vasküler kollapsı olan her hastada akla gelmeli ve ekarte edilmelidir. Benzer şekilde, izole ACTH eksikliği, nadir olmakla beraber, açıklanamayan hipoglisemisi olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir.

Adrenal yetmezlik tanısında üç aşama vardır;

1. Uygunsuz olarak düşük kortizol düzeylerinin gösterilmesi,
2. Kortizol eksikliğinin ACTH bağımlı ya da bağımsız olduğunun gösterilmesi,
3. Tedavi edilebilir nedenlerin aranmasına yönelik girişimler.

Serum kortizol konsantrasyonu, sabah saat 04:00-08:00 arası en yüksek seviyededir. Tanıda plazma kortizol düzeyi sabah en geç saat 08:00'de ölçülmelidir. Sonuçların değerlendirilmesinde

östrojen kullanan hastalarda kortizol bağlayıcı globulin düzeylerindeki artış nedeniyle, total kortizol düzeyinin olduğundan yüksek çıkacağı unutulmamalıdır. Plazma kortizol düzeyi ≤ 3 µg/dL ise adrenal yetmezlik tanısı kesindir. Buna karşılık ≥ 19 µg/dL olması adrenal yetmezlik tanısını ekarte ettirir. Sabah saat 08:00'de tükürük kortizol konsantrasyonu 5.8 ng/mL ise, adrenal yetmezlik ekarte edilir. Buna karşılık, 1.8 ng/mL'nin altındaki değerlerde adrenal yetmezlik olasılığı artar. Bazal plazma aldosteron düzeyleri primer adrenal yetmezlikte düşük ya da normalin alt sınırında iken, plazma renin aktivitesi artan Na kaybı nedeniyle artmıştır. Bazal idrar kortizol ve 17-hidroksikortikosteroid düzeyleri, ciddi adrenal yetmezliği olan hastalarda düşüktür. Ancak parsiyel yetmezliği olanlarda, düşük-normal bulunabilir.

Normalde serum kortizol düzeyi öğleden sonra belirgin azalır, geceye doğru en düşük seviyelere iner. Bu nedenle bu saatlerde kortizol tayininin adrenal yetmezlik tanısında yeri yoktur.

Plazma ACTH düzeyi primer adrenal yetmezlikte sıklıkla > 100 pg/dL olup, normal değerler primer adrenal yetmezlikten uzaklaştırırken, hafif derecedeki sekonder adrenal yetmezliği ekarte ettirmez. Primer adrenal yetmezlikte, sabah saat 08:00'de plazma ACTH konsantrasyonu bazen 4000 pg/mL'ye kadar yükselebilir. Buna karşılık, sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezlikte ACTH düzeyleri düşük ya da düşük-normal düzeylerde dir. ACTH için kan örneği glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır. Eğer hasta uzun etkili glukokortikoid tedavisi alıyorsa, birkaç günlüğüne tedavi kısa etkili glukokortikoid (hidrokortizon) ile değiştirilmeli ve sonrasında düzey tayini yapılmalıdır.

### Adrenal Otoantikör Testleri

İndirekt immünfloresan yöntemi ile %70 sensitivite ile antikör tayini mümkün olabilmektedir. Son dönemde işaretli rekombinan insan 21-hidroksilaz assayı tanımlanmış olup, bunun duyarlılığı özellikle 10 yıldan yeni hastalıkta oldukça yüksek rakamlara çıkmaktadır. Aynı teknikle 17-hidroksilaz enzimine karşı antikör daha nadir olarak saptanmaktadır. Eğer hastada otoimmün adrenalit saptanırsa, hastanın diğer endokrin bezlerin fonksiyonları açısından da taranması gereklidir.

### Kortikotropin Stimülasyon Testleri

**Kısa ACTH testi:** Kısa kortikotropin stimülasyon testi en sık kullanılan testtir. 250 µg sentetik ACTH IV enjeksiyonu sonrası 30, tercihan 60 dakika sonra plazma kortizol tayini yapılır. Bazal ya da enjeksiyon sonrası plazma kortizol düzeyi  $\geq 18$  µg/dL tercihan  $\geq 20$  µg/dL olması adrenal rezervin yeterli olduğunu gösterir. Primer adrenal yetmezlikte kortizol düzeylerinde artış olmazken, benzer şekilde ciddi sekonder adrenal yetmezlikte de adrenokortikal atrofiye bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde ya çok az ya da hiç artış olmayabilir. Hafif ya da yeni başlangıçlı adrenal yetmezlikte test sonuçları insülin ya da metirapon testindeki anormallığe rağmen normal olabilir. Genel olarak, insülin hipoglisemi testi ile subnormal cevabı saptanan ACTH sekresyon bozukluğu olan hastaların %90'ında, standart kısa-yüksek doz ACTH testine azalmış cevap olmaktadır. Test sonuçları, yüksek doz ACTH kullanımına bağlı yüksek olabilir, çünkü 5 µg cosyntropin ya da 10 µg insan kortikotropini adrenal korteksin maksimal stimülasyonu için yeterlidir. Bu gözlemler ışığında son dönemde düşük doz-kısa kortikotropin stimülasyon testi tanımlanmıştır. Bu testte 0.5 µg ya da 1 µg/1.73 m<sup>2</sup> yüzey alanı dozda kortikotropin IV uygulanmakta, özellikle hafif sekonder adrenal yetmezlik tanısında yararlı olmaktadır. Bu testlerde normal cevap, bazal ya da stimüle plazma kortizol değerinin en az 18 µg/dL olmasıdır. Bu testte hafif bir anormallik varsa, insülin ya da metirapon testi uygulanmalıdır. Çünkü düşük doz kortikotropin testi ile deneyim henüz yetersizdir.

**Uzamış ACTH testi:** Primer ile sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezlik ayırımında faydalı bir testtir. Sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezlikte atrofik hale gelen adrenal bezler, uzun süreli ACTH stimülasyonuna maruz kalınca, kortizol sekresyon kapasitesinde düzelmeye olmaktadır. Primer yetmezlikte ise, bezin tahribi söz konusu olduğundan, kortizol seviyelerinde bir artış beklenmez. Bu testte, ACTH 48 saat boyunca sürekli infüze edilmekte, günlük olarak idrarda 17 hidroksikortikosteroid ve serbest kortizol ile plazma kortizol düzeyi tayini yapılmaktadır. Sekonder ya da tersiyer yetmezlikte değerlerde progresif artış olurken, primer yetmezlikte cevap olmaz.

Bu test, parsiyel ACTH eksikliği ve bununla ilişkili olarak parsiyel kortizol eksikliği olan

hastalarda normal aks ile sekonder yetmezliğin ayırımında faydalı olmayabilir. Bu durumda ACTH rezervini değerlendirmek üzere metirapon testi endikasyonu vardır.

### İnsülin ile İndüklenen Hipoglisemi Testi

Özellikle yeni başlangıçlı sekonder adrenal yetmezlik tanısında, yüksek doz ACTH testi yeterli olmamaktadır. Çünkü bu hastalarda adrenal bezler uyarı eksikliğine bağlı yeterli derecede atrofik hale gelmediğinden, ACTH uyarı testine normal cevap verebilmektedir. Bu hasta grubunda insülin ile hipoglisemi ya da metirapon testi tanıma gereklidir. 0.1-0.15 U/kg insülinin IV enjeksiyonu sonrası, plazma glikoz düzeyinin  $< 40$  mg/dL'nin altına düşürülmesi ile, hipotalamo-pituiter-adrenal aksın stimülasyonunun sağlanması esasına dayanır. Test sabah yapılmalıdır. Plazma glikoz ve kortizol düzeyleri için, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 15, 30, 45, 60, 75 ve 90 dakika sonra kan örnekleri alınır. Normalde plazma kortizol düzeyinin 20 µg/dL ve üzerinde olması gereklidir. Bu testin hassasiyeti oldukça yüksektir. Bazı nadir istisnalar dışında her derecedeki adrenal yetmezlik bu test ile tanınabilir. Ancak bu test pahalıdır, koroner arter hastalığı ve epilepsi öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

### Metirapon Testi

Parsiyel ACTH eksikliği şüphesinde teşhiste kullanılan testtir. Adrenal 11-hidroksilaz inhibitörü olan metiraponun 30 mg/kg gece yarısı verilmesinin ardından sabah saat 08:00'de 11-deoksikortizol ve kortizol bakılması esasına dayanır. Normal kişilerde plazma 11-deoksikortizol düzeyi en az 7 µg/dL'ye yükselir. Adrenal yetmezlikte ise, kortikotropin eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak bu artış çok daha az oranda olur. Bu test hafif sekonder adrenal yetmezliğin tanısında, ACTH ile birlikte 11-deoksikortizol bakılması durumunda daha duyarlıdır.

### CRH Testi

Bu test sekonder ile tersiyer adrenal yetmezliğin ayırımında faydalı olabilir. IV olarak verilen 1 µg/kg ya da 100 µg CRH, ACTH salınımını insülin hipoglisemi testi ya da metirapon testine kıyasla daha az stimüle eder. CRH enjeksiyonu sonrası, ACTH ve kortizol düzeyi 60-90 dakika boyunca 15 dakikada bir tayin edilir. Plazma ACTH düzeyi, genellikle 15-30 dakikada zirveye ulaşır, kortizol ise 30-45 daki-

kada zirveye ulaşır. Bu test ile CRH ile ACTH eksikliğinin ayrımını yapmak mümkün olabilir. Ancak yapılacak tedavi planında bu ayrımın yapılması nadiren önemlidir. Pituitier yetmezlikte çok az ya da hiç cevap yokken, tersiyer yetmezlikte abartılı bir ACTH cevabı elde edilir.

### **Radyolojik Değerlendirme**

Otoimmün adrenalitis ya da adrenomiyeloneuropati tanısı olan hastalarda adrenal bezin görüntülenmesi gerekli değildir. Diğer durumlarda adrenal bezin bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelemesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Tbc'ye bağlı adrenal yetmezlikte, adrenal bezde kalsifikasyon var ya da yok, ancak bezde büyüme olması aktif infeksiyon belirtisidir ve anti-Tbc ilaçlarla tedavi endikasyonu vardır. Ayrıca, fungal infeksiyon, metastatik kanser, lenfoma ya da AIDS'de de adrenal bezde büyüme olabilir. BT eşliğinde iğne aspirasyon biyopsi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

### **TEDAVİ**

#### **Akut Adrenal Yetmezlik**

Adrenal kriz erken tanı ve tedavi gerektiren acil bir tablodur. Klinik olarak güçlü şüphe varsa, tanısal işlemlerin sonucunu beklemek için zaman kaybedilmemelidir. Başlangıçta hedef, hipotansiyon ve elektrolit imbalansının düzeltilmesidir. %0.9'luk salin solüsyonu hızla infüze edilmelidir. Hiponatremiyi derinleştireceğinden hipotonik salin solüsyonları kullanılmamalıdır. 4 mg deksametazon sodyumfosfat ya da hidrokortizon sodyum süksinat 100 mg IV olarak verildikten sonra, 24 saatte altı-sekiz saatte bir 100 mg dozda tedaviye devam edilmelidir. Deksametazon 12-24 saatlik etkisi ve yapılacak testlerde plazma ile idrar steroid düzeylerini etkilemediği için tanısal testlerde sorun yaratmayacağından, önceden bilinen adrenal yetmezliği olmayan bireylerde tercih edilmelidir. Mineralokortikoidler akut dönemde, etkilerinin oldukça geç başlaması (birkaç gün) ve IV salin ile yeterli Na replasmanı yapılabildiğinden, faydalı değildir. Başlangıç tedaviden sonra, adrenal krizi presipite eden faktöre yönelik araştırma (infeksiyon, travma) ve uygun tedavi gereklidir. Hastanın durumu düzeldikten sonra, kısa ACTH testi ile adrenal yetmezlik tanısı konfirme edilir. Presipite edici faktörün çok ciddi bir sorun olmadığı durumlarda sıklıkla bir-üç günlük süreçte, doz azaltılarak oral idame tedavisi geçilebilir.

**İdame tedavi:** Geleneksel olarak 25-37.5 mg/gün kortizon asetat ya da 20-30 mg/gün hidrokortizon, 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilmek üzere idame replasman tedavisi uygulanırdı. Ancak kortizon asetatın biyolojik olarak inaktif olması ve karaciğerde metabolizma sonrası kortizole çevrilmesi, ayrıca her ikisinin de geçici çok yüksek kortizol düzeylerine kısa süreli neden olması ve sonrasında bir sonraki doza kadar düşük değerlerde seyretmesi nedeniyle, bugün artık idame tedavide önerilmemektedir. Tedavi altında sabahları alınan dozdan önceki saatlerde adrenal yetmezlik semptomlarının varlığı, yine bu nedenle sabahları plazma ACTH düzeylerinin normalden yüksek seyretmesi nedeniyle, pituitier hiperplazi ve düzeltilmeyen hiperpigmentasyona bu tedavi rejimlerinin diğer handikaplarıdır.

Bunların yerine, daha uzun etkili sentetik glukokortikoidler olan deksametazon ya da prednizon tercih edilmektedir. Bunlar diğerlerinde olduğu gibi, aşırı yüksek plazma glukokortikoid değerlerine neden olmamakta ve etkileri uzun sürmektedir. Genel olarak 2.5-7.5 mg/gün prednizon ya da 0.25-0.75 mg/gün deksametazon önerilmektedir. Hepatik steroid metabolizmasını hızlandıran, fenitoin, barbitürat, rifampin, mitotan ve aminoglutetimid gibi ilaçları kullananlarda doz arttırımı yapmak gereklidir. Obez hastalarda glukokortikoid metabolizması hızlandığından daha yüksek, çocuklarda ve zayıf erişkinlerde daha düşük doz ihtiyacı olabilir. Klinik semptomların azalması, hiperpigmentasyonun düzelmesi ve ACTH düzeylerinin 80 pg/mL'nin altına inmesi hedeflenerek, doz ayarı yapılır. Kilo artışı, yüzde pletora ve sabah plazma ACTH düzeyinin < 20 pg/mL olması doz fazlalığı anlamına gelir.

Replasman tedavisi için ideal zaman sabah saat 03:00-04:00 civarındadır. Çünkü bu saatlerde ACTH sekresyonu artmaya başlar. Saat uygunuzluğu nedeniyle dozun uygulanacağı ikinci uygun saat seçeneği gece yatmadan öncesidir. Böylelikle sabah plazma ACTH düzeylerini normale indirmek ve yeterli glukokortikoid aktivite sağlamak mümkün olabilir. Yatmadan önce alınan dozun uykusuzluk yaptığı nadir bireylerde doz sabah kalkınca verilebilir. Öğleden sonra hafif semptomatik hale gelen hastalarda ek olarak 5-10 mg hidrokortizon takviyesi gerekebilir.

Primer adrenal yetmezlikte, sodyum ve intravasküler volüm kaybını, hiperkalemiyi engellemek amacıyla mineralokortikoid replasmanı da gerekir. Hızlı hepatik yıkım ve maliyet nedeniyle doğal mineralokortikoidler olan aldosteron ve dezoksikortizol kullanılmaz. Fludrokortizon (9 $\alpha$ -florohidrokorizon) sentetik bir mineralokortikoid olup, 0.1-0.2 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir. Postural kan basıncı değişimi, elektrolit tayini ve plazma renin aktivitesi ölçümleri ile tedavinin yeterliliği değerlendirilir. Yaz aylarında dozun arttırılması gereği vardır. Tuz alımı liberal tutulmalıdır. Hipertansiyon, ödem ve hipokalemi doz fazlalığını gösterir.

Adrenal yetmezliği olan hastada esansiyel hipertansiyon gelişiminde, tuz kısıtlaması ve mineralokortikoid dozunu azaltma gereği vardır. Diüretikler hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hafif ateşli hastalık ya da stes durumunda; hastaya dozu iki-üç katına çıkarması önerilmeli, daha ciddi stres ya da travma varlığında 4 mg deksametazonu intramusküler (IM) yapması ve hastaneye başvurması sağlanmalıdır. Hastanede;

- Orta derecede ciddi hastalık tablosunda, 50 mg hidrokortizon eşdeğeri günde iki kez oral ya da IV yapılmalı, hastanın durumu düzeldikçe doz azaltılarak idame tedaviye geçilmelidir.

- Ciddi derecede hastalık varlığında ya da majör cerrahi girişim uygulanan hastalarda, 100 mg hidrokortizon eşdeğeri, cerrahi işlem öncesinden başlanarak sekiz saatte bir IV uygulanmalı, doz her gün yarı doza inilerek idame tedaviye geçilmelidir.

- Lokal anestezi ile yapılan basit ve kısa süreli işlemlerde ya da çoğu radyolojik girişimde ek doz ihtiyacı yoktur. Ancak baryum enema, endoskopi ya da arteriyografi gibi işlemler öncesinde 100 mg hidrokortizon eşdeğeri uygulaması gereklidir.

Glukokortikoid replasman tedavisi öncesinde, adrenal yetmezliği olan kadınlarda maternal mortalite oranı %35-45 iken, bugün herhangi bir problem olmaksızın gebelik tamamlanabilmektedir. Gebelik sırasında rutin replasman dozları devam ettirilir. Bazı hastalarda gebeliğin son üç ayında doz ihtiyacı hafifçe ar-

tabilir. Doğum sırasında salin infüzyonu ve her altı saatte bir, 25 mg hidrokortizon eşdeğeri IV olarak uygulanır. Doğum olayı uzarsa 100 mg her altı saatte bir uygulanması önerilmektedir. Doğumdan sonra, doz hızla azaltılarak, üç günde idame doza inilir.

Özellikle ilk trimestırda aşırı bulantı-kusması olan kadınlarda IM deksametazon ve 1-2 mg/gün deoksikortikosteron asetat IM olarak uygulanabilir.

## II. HİPERKALSEMİ

Etyoloji :

### 1. PTH-Bağımlı Hiperkalsemi

- a. Primer hiperparatiroidi,
- b. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi,
- c. Lityum toksisitesi.

### 2. PTH-Bağımsız Hiperkalsemi

- a. Neoplazmlar,
- b. Vitamin D fazlalığı,
- c. Kalsitriol zehirlenmesi, topikal vitamin D kullanımı, Willm's sendromu, granülomatöz hastalıklar,
- d. Tirotoksikoz,
- e. Adrenal yetmezlik,
- f. Renal yetmezlik,
- g. Jansen hastalığı,
- h. İmmobilizasyon,
- i. İlaçlar: Vitamin A, tiazid grubu diüretikler, teofilin, süt-alkali sendromu.

### Ağır Hiperkalseminin Tedavisi

Kalsiyum düzeyi 14 mg/dL ve üzeri olan durumlardır. Bu hastalarda ilk yapılacak şey sıvı replasmanıdır (2- 4 L/gün izotonik salin infüzyonu). Sıvı replasmanı yapılırken kardiyak durumu iyi değerlendirilmelidir. Oral hidrasyon genellikle bulantı-kusma nedeniyle başarılı olmaz.

**İzotonik salin (SF):** Renal sodyum atılımını da arttırarak kalsiyum atılımını hızlandırır. Gerekirse tedaviye furosemid eklenebilir (40 mg 1-2 x /gün). Çok ciddi hiperkalsemide SF infüzyonu yanında daha yüksek dozda furosemid verilebilir. Sıvı + furosemid tedavisi sırasında kalp yetmezliği ve hipokalemi riski unutulmamalıdır.

Hiperkalseminin sıvı ve furosemid ile kontrol altına alınmadığı durumlarda tedaviye kemik rezorpsiyon inhibitörlerinin eklenmesi gerekir.



## Osteoklastik Kemik Rezorpsiyonunu Önleyen İlaçlar

**1. IV bisfosfonatlar (pamidronat):** Tek IV uygulama ile genellikle kalsiyum düşer ve iki-üç günde plazma kalsiyum düzeyi normale gelir. Hafif ateş, geçici lenfopeni, hafif hipofosfatemi veya hipomagnezemi görülebilir.

**2. Kalsitonin:** Direkt olarak osteoklastları inhibe eder (IV 6-8 U/kg/gün).

Diğer ilaçlarla birlikte hızlı (saatler içinde) kalsiyum düşüşü sağlamak için kullanılır. Üç-dört günlük tedaviden sonra etkinliği kaybolur. Analjezik etkisi çok kuvvetlidir. Bulantı, kusma, yüzde kızarıklık ve diyare yapabilir.

**3. Galyum nitrat:** IV 200 mg/m<sup>2</sup> beş gün infüzyon ile verilir. Beş-yedi günde kalsiyum düşürür. Nefrotoksisite, hipotansiyon, anemi, bulantı ve kusma gelişebilir.

**4. Mitramin antitümör ve antikalsemik ajan (IV infüzyon veya bolus; 25 µg/kg):** Sitoklastik etkili bir ajandır. Osteoklast sayısını azaltır. Renal, hepatik ve hematolojik toksisiteye sebep olabilir.

**5. Fosfat (IV infüzyon):** Direkt osteoklast inhibisyonuna sebep olur. Önceleri birlikte hipofosfatemi olan vakalarda uygulanırdı. Kalsiyum-fosfor tuzlarının yumuşak dokuda çökmesi (böbrek, pankreas, kalp, akciğer, mide, damar duvarı), hipokalsemi ve hipotansiyon riski nedeniyle günümüzde tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir.

**6. Yüksek doz steroid (prednizolon 40-100 mg/gün)**

**Endikasyonları:** Vitamin D intoksikasyonu, granülomatöz hastalıklar, steroide cevap veren hematolojik malignansiler. Glukokortikoidler, vitamin D'nin etkisini antagonize eder ve kalsiüresi artırır. Etkisi günler sonra çıkar; yedi günün sonunda kalsiyumda düşme olmazsa ilaç kesilir.

**7. Diğer tedavilere yanıt alınmazsa hemodiyaliz yapılır.** Düşük kalsiyum içeren ya da hiç kalsiyum içermeyen diyalizat kullanılır.

## III. HIPOKALSEMİ

Hipokalsemi serum iyonize kalsiyum düzeyinin düşük olduğu durumlardır. Vitamin D azlığı, PTH eksikliği ve diğer bazı sebeplerden dolayı gelişebilir.

## 1. PTH Eksikliği veya Etkisizliği ile İlgili Hipokalsemik Durumlar

a. Paratiroid bezinin veya PTH salgısının yokluğu:

- Konjenital (DeGeorge sendromu; X-bağımlı veya otozomal kalıtmalı hipoparatiroidizm; otoimmün poliglandüler sendrom tip 1; PTH gen mutasyonu),

- Cerrahi sonrası hipoparatiroidi,

- İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, metastaz),

- Radyoaktif iyot ile tiroid ablasyonu sonrası hipoparatiroidi.

b. PTH sekresyon bozukluğu:

- Hipomagnezemi,

- Respiratuar alkaloz,

- Kalsiyum sensör reseptörde aktive edici mutasyon.

c. Paratiroid hormona hedef organ rezistansı:

- Hipomagnezemi,

- Psödohipoparatiroidizm (Tip 1 ve 2).

## 2. Vitamin D Eksikliği veya Etkisizliği ile İlişkili Hipokalsemi Durumları

a. Vitamin D eksikliği (diyetle az; malabsorpsiyon),

b. Vitamin D kaybı (enterohepatik döngü bozuk; antikonvülzanlar),

c. 25-hidroksilasyon bozukluğu (karaciğer hastalıkları; izoniazid),

d. 1-α hidroksilasyon bozukluğu (böbrek yetmezliği; vitamin-D bağımlı rikets tip 1; onkogenik osteomalazi),

e. Vitamin D'ye hedef organ rezistansı (vitamin D bağımlı rikets tip 2; fenitoin).

## 3. Hipokalseminin Diğer Nedenleri

a. Kalsiyumun kemikte aşırı depolanması (osteoblastik malignansiler; aç kemik sendromu),

b. Şelasyon (foskarnet; fosfat infüzyonu; sitratlı kan ürünleri; EDTA içeren kontrast maddelerin infüzyonu; florid),

c. Neonatal hipokalsemi (prematürite; asfiksi; diyabetik anne; hiperparatiroid anne),

d. Yoğun bakım hastaları (pankreatit; toksik şok sendromu).

**HİPOKALSEMİ KLİNİĞİ****1. Nöromusküler İritabilite**

Hipokalsemik bir hastada kliniğe hakim olan bulgular nöromusküler iritabilite ile ilgilidir. Bunlar;

- Perioral parestezi,
- El ve parmak uçlarında karıncalanma,
- Spontan veya latent tetani bulguları:

**a. Chvostek belirtisi:** Fasiyal sinire perküsyon yapılır ve ipsilateral fasiyal kaslarda kasılma olur.

**b. Trousseau belirtisi:** Sistolik kan basıncının üzerinde manşon üç dakika bekletilir ve karpal spazm olur (ebe eli).

Bu iki bulgunun varlığı tanıyı kuvvetle destekler.

**2. EKG Değişiklikleri**

- QT aralığının uzaması,
- QRS ve ST değişiklikleri (ileti defekti veya akut infarktüsü taklit edebilir),
- Ventriküler aritmiler (nadir),
- Konjestif kalp yetmezliği (nadir).

**3. Bazal Gangliyalarda ve Lenste Kalsifikasyon**

Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemide gelişen hiperfosfatemi ile ilişkilidir. Bu kalsifikasyonlar ekstrapiramidal semptomlara sebep olabilir ve lenste katarakt gelişimine sebep olabilir.

**4. Ağır veya Akut Hipokalsemide**

Grand mal epilepsi, larengeal spazm, kardiyak sorunlar ile hasta kaybedilebilir. Çok acil müdahale edilmelidir. İntravenöz kalsiyum replasmanı yapılmalıdır (aşağıda anlatılmıştır).

**5. Kronik Hipokalsemi**

Asemptomatik veya hafif nöromusküler iritabilite ile seyredebilir. Tesadüfen yapılan tetkikler esnasında fark edilebilir.

**HİPOKALSEMİNİN TEDAVİSİ****Akut Hipokalsemi**

Nöromusküler iritabilite varsa acil olarak tedavi başlanır;

1. IV kalsiyum (100 mg) 10-20 dakikada infüzyon şeklinde verilir.

2. Klinik düzelmezse 100 mg/saat olarak devam edilir (birkaç saat devam edilebilir).

3. Serum kalsiyum düzeyi yakın takip edilmelidir.

4. Hipomagnezemi varsa acil şartlarda 50 mmol/gün IV verilmeli, serum ve günlük idrarda magnezyum atılımına göre uygun replasman yapılmalıdır.

**Kronik Hipokalsemi**

Altta yatan hastalığa göre tedavi planlanmalıdır. Dikkat edilmesi gereken hususlar;

1. Her koşulda kalsiyum replasmanı verilir (1-3 g elemental kalsiyum/gün).

2. Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemide 1 $\alpha$ -hidroksi vitamin D içeren preparatlar verilmelidir (kalsitriol 0.25-1  $\mu$ g/gün). Daha önce de bahsedildiği gibi PTH böbrekte aktif vitamin D oluşumu için gereklidir. Bu nedenle PTH eksikliğinde aktif vitamin D'nin replasmanı gerekmektedir.

3. Vitamin D eksikliğinin nedeni, gıdalardan alım eksikliği veya güneşten uzak yaşama gibi durumlar ise günlük idame olarak 400-800 ünite vitamin D alımı sağlanmalıdır.

4. Gastrointestinal sistemde malabsorpsiyon söz konusu ise parenteral (IM veya gerekirse hiperalimentasyon solüsyonu içerisinde) vitamin D preparatları tercih edilmelidir. Vitamin D3'ün yarılanma ömrü iki-üç hafta olduğu için parenteral uygulama aylık periyotlarda yapılabilir. Yüksek doz vitamin D tedavisinde en önemli komplikasyon hiperkalsemi ve hiperfosfatemidir. Vitamin D'nin yarı ömrü uzun olduğu için komplikasyon gelişirse uzun süreli devam edebilir. Bu nedenle düşük dozlarda ve serum kalsiyum düzeyi takibi ile replasman daha güvenli olur.

Aşağıda bazı preparatlar içerisindeki elemental kalsiyum düzeyleri belirtilmiştir.

	ORAL (mg)	Parenteral
Cal D vita	600	
Ca Sandoz Forte...	500	
Ca Karbonat 1250 mg...	500	
Ca Fosfat 1565 mg...	600	
Ca Asetat 668 mg	167	
Ca Sitrat 950 mg...	200	
Ca Laktat 650 mg...	84	
Ca Glukonat 1000 mg...	93	%10 sol. 93 mg/10 mL
Ca Klorid.....		%10 sol. 273 mg/10 mL

#### IV. TİROİD KRİZİ

Tirotoksikozun yaşamı tehdit eden en ağır şeklidir. Hastalarda hipertiroidinin bilinen semptom ve bulguları abartılı bir şekilde mevcuttur. Taşikardi (hızı 140/dakikayı geçebilir) ve çoğunlukla konjestif kalp yetmezliği vardır. Hiperpireksi sık görülür. Ajitasyon, deliryum, psikoz, stupor veya koma yaygındır ve genellikle tanı için esansiyel olduğu düşünülür. Şiddetli bulantı, kusma ve/veya diyare, sarılıkla birlikte hepatik yetmezlik olabilir.

Uzun süreli ve tedavi edilmemiş hipertiroidli hastalarda tiroid krizi görülebilmekle birlikte, tiroid veya tiroid dışı cerrahi, travma, infeksiyon veya akut iyot yüklenmesi gibi akut bir olayla ortaya çıkması daha sık görülür. Tiroidektomi yapılacak hastalarda preoperatif uygun hazırlığın yapılması, cerrahinin indüklediği tiroid krizi sıklığını belirgin olarak azaltmıştır.

Tedavi seçenekleri, komplikasyonsuz hipertiroidiye temelde benzer, ancak ilaçlar daha yüksek dozda ve daha sık verilir. Bunun yanında hastaların bir yoğun bakım ünitesinde ve tam destekle izlenmesi şarttır, çünkü önemli derecede mortaliteye sahip bir tablodur. Hastaların çoğunda önemli miktarda fazla sıvı ihtiyacı vardır; ancak bazılarında kalp yetmezliği nedeniyle diüretik tedavi gerekir. Digoksin ihtiyacı fazla olabilir. İnfeksiyon araştırılıp tedavi edilmeli ve hiperpireksi düzeltilmelidir. Asetaminofen, aspirine tercih edilir, çünkü aspirin protein bağlamasıyla etkileşerek serum serbest T4 ve T3 düzeylerini arttırabilir.

Tedavide multipl ilaç kullanılır ve her birinin farklı etki mekanizması vardır:

1. Beta-blokerler, artmış adrenerjik tonus tarafından indüklenen semptomları kontrol eder.
2. Tionamidler, yeni hormon sentezini bloke eder.
3. İyotlu radyokontrast ajanlar, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü inhibe eder.
4. İyot solüsyonu, tiroid hormon salınımını bloke eder.
5. Glukokortikoidler, T4-T3 dönüşümünü azaltırlar ve muhtemel Graves hastalığındaki otoimmün süreci tedavi ederler.

#### Beta-Blokerler

Ciddi hipertiroidinin tedavisinde önemlidirler. Kalp yetmezliği veya diğer kontrendi-

kasyonlar varsa dikkatli kullanılmalıdırlar. Bununla birlikte taşikardinin kontrolü, kardiyak fonksiyonda düzelme sağlayabilir. Propranolol, IV verilebileceği için başlangıç tedavide genellikle tercih edilir. IV doz 1 mg/dakika'dır, birkaç mg'a kadar veya yeterli beta-blokaj sağlanana kadar çıkılır. Daha sonra propranolol, oral veya nazogastrik tüp yoluyla, dört saatte bir 60-80 mg dozda verilir. Alternatif olarak da kısa etkili bir beta-bloker olan esmolol kullanılabilir.

#### Tionamidler

Alındıktan sonra bir-iki saat içinde yeni tiroid hormon sentezini bloke ederler. Daha önce yapılmış olan hormonun salınımını etkilemezler. Propiltiourasil (PTU), periferde T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ettiği için tiroid krizinde tercih edilebilir (MMI'nın böyle bir etkisi yoktur). Ancak metimazol de daha uzun etkilidir ve bu nedenle daha efektiftir.

Tiroid krizinde önemli derecede mortalite olduğundan ve gastrointestinal disfonksiyon sonucu absorpsiyon bozulmuş olabileceği için yüksek doz tionamid gerekir. Doz dört saatte bir 200 mg PTU veya altı saatte bir 30 mg MMI'dır, oral veya nazogastrik tüple verilir. PTU tabletleri çözülerek IV kullanıma hazırlanabilir.

#### İyotlu Radyokontrast İlaçlar

Oral kolesistografi için kullanılan iyopanoik asit ve diğer iyotlu radyokontrast ajanlar, T4-T3 dönüşümünün potent inhibitörleridir ve hipertiroid hastayı cerrahiye hazırlamada ve ciddi hipertiroidide kullanılırlar. Günde bir kez 0.5-1 g dozda kullanılır. Tionamid verildikten en az bir saat sonra verilmeye başlanmalıdır. IV sodyum iyodür 12 saatte bir 0.5-1 g kullanılabılır.

#### İyot

İyot, tiroidenden T4 ve T3 salınımını bloke eder. Tiroid krizinde iyot içeren solüsyonlar yüksek doz kullanılır. Örneğin; lugol solüsyonu günde üç kez 10 damla, SSKI günde dört kez beş damla verilir. İyot solüsyonları rektal de verilebilir. İyotlu kontrast ajanlar gibi iyotlu solüsyonlar da tionamidin verilmesinden en az bir saat sonrasına ertelenmelidir (verilen iyotun yeni hormon sentezinde kullanılmaması için).

#### Glukokortikoidler

Bunlar hem T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar hem de tiroid krizi Graves hastalığı nede-

niyle oluşmuşsa otoimmün süreçte etki edebilirler. IV hidrokortizon sekiz saatte bir 100 mg dozda kullanılır.

Lityum da tiroid hormon salınımını akut olarak bloke etmek için kullanılmıştır. Fakat renal ve nörolojik toksisitesi kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca, tedavinin yetersiz olduğu durumlarda plazmaferez de denenebilir.

## V. MİKSÖDEM KOMASI

Miksödem koması mental durumda bozulma, hipotermi ve diğer semptomlara yol açan ciddi hipotiroidi tablosudur. Yüksek mortalitesi olan tıbbi bir acildir. Muhtemelen daha erken tanınması nedeniyle yakın zamanlarda nadir görülmeye başlanmıştır. Ciddi, uzun süren hipotiroidinin sonucu olarak ortaya çıkar veya enfeksiyon, miyokard infarktüsü, soğuğa maruz kalma veya narkotikler gibi sedatif ilaçların alınması ile presipite olur. En sık yaşlı kadınlarda görülür. Herhangi bir hipotiroidi nedeni olabilir.

Erken tanı ve tedavi şarttır. Klinik olarak şüpheleniliyorsa laboratuvar test sonuçları beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Tiroidektomi skar izi, I<sup>131</sup> tedavisi veya hipotiroidi öyküsü olması önemli ipuçlarıdır.

Ciddi hipotiroide bütün organ sistemleri, çoğu metabolik yolun aktivitesi yavaşlamıştır. Önemli bulgular mental durumda baskılanma ve hipotermidir. Ayrıca hipotansiyon, bradikardi, hiponatremi, hipoglisemi ve hipoventilasyon sıklıkla vardır. Muhtemelen presipite eden bir enfeksiyon veya akut bir hastalık da araştırılmalıdır.

### Bulgular

**1. Hipotermi:** Metabolizma hızındaki azalma sonucu termogenezdaki yavaşlama nedeniyle olur. Çoğu hastada vardır. Hipotermideki ısı derecesi ne kadar düşükse mortalite de o kadar yüksektir.

**2. Hiponatremi:** Hastaların yarısında vardır. Ciddi olabilir ve mental statusa katkıda bulunabilir. Çoğunda uygunsuz olarak fazla vazopresin salınımı sonucu serbest su ekskresyonunda bozulma veya renal fonksiyonlarda bozulma vardır. Hipotiroidinin düzeltilmesi ile hiponatremi düzelir.

**3. Hipoventilasyon:** Hipoksi ve hiperkapniye ventilatör cevabın azalması sonucu oluşur. Ayrıca, solunum kaslarında güçsüzlük ve büyük

bir dil nedeniyle mekanik obstrüksiyon ve uyku apne de hipoventilasyona katkıda bulunur.

**4. Hipoglisemi:** Tek başına hipotiroididen veya sıklıkla eşlik eden adrenal yetmezlikten kaynaklanabilir. Azalmış glukoneogenez sonucu oluşur. Ayrıca, açlık ve enfeksiyon da katkıda bulunur.

**5. Kardiyovasküler anomaliler:** Uzun süren hipotiroidi sistemik vasküler dirençte artış ve kan volümünde azalma sonucu diyastolik hipertansiyona neden olur. Bununla birlikte miksödem komasında bradikardi, miyokard kontraktilisinde azalma, düşük kalp debisi ve bazen hipotansiyon da olabilir. Kardiyak anomaliler hipotiroidi tedavisi ile tamamen düzelir.

### TANI

Hikaye, fizik muayene ve diğer koma nedenlerinin ekarte edilmesine dayanır. Laboratuvar sonuçları beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Tiroid hormonu verilmeden önce serum TSH, serbest T4 ve kortizol için (eşlik eden adrenal yetmezlik veya hipopituitarizm ihtimali nedeniyle) kan örneği alınmalıdır. İdeal olarak cortrosyn testi yapılmalıdır.

Miksödem koması endokrin bir acildir ve agresif olarak tedavi edilmelidir. Yaşlı hastalarda ve kardiyovasküler komplikasyonlu hastalarda mortalite %30-40 civarındadır.

### TEDAVİ

Tiroid hormon tedavisi, destek tedavisi ve eşlik eden problemlerin tedavisini içerir. Adrenal yetmezlik ekarte edilene kadar glukokortikoidlerle stres dozunda tedavi verilmelidir (IV hidrokortizon; sekiz saatte bir 100 mg).

Tiroid hormon konsantrasyonunun hızlı artması miyokard infarktüsü ve atriyal fibrilasyon riskini arttırmakla birlikte tedavi edilmeyen miksödem komasının yüksek mortalitesi nedeniyle bu risk göze alınmalıdır. Bazı uzmanlar biyolojik aktivitesi daha güçlü ve etkisi daha hızlı olan T3 preparatını tercih ederler. Ayrıca, hem hipotiroidi hem de eşlik eden hastalık nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü azalmıştır. Bazıları gastrointestinal absorpsiyon bozulmuş olabileceği için IV T4 tedavisini tercih eder. Başlangıç yükleme dozu verilir (200-400 µg). Kilosu düşük olanlar, yaşlı hastalar ve kardiyak komplikasyon riski olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Daha sonra günlük 50-100 µg verilir. Ayrıca, T4 ve T3 birlikte de verilebilir

(T3 yükleme dozu 5-20 µg daha sonra 2.5-10 µg her sekiz saatte bir verilir).

### Destek Tedavisi

Yoğun bakım ünitesinde gerekirse mekanik ventilasyon, elektrolit ve glikoz içeren uygun IV sıvı tedavisi, hipotermi düzeltilmesi ve altta yatan enfeksiyonun düzeltilmesini içerir. Hiponatremisi olanlarda dilüe sıvılardan kaçınılmalıdır. Hipotansiyon volüm eksikliğinden kaynaklanmıyorsa tiroid hormon tedavisi ile saatler veya günler içinde düzelir. Sıvılara cevap vermeyen ciddi hipotansiyonda vazopresör ilaçlar kullanılabilir. Hipotermi düzeltilmesinde sıcak battaniye ile pasif ısıtma yapılmıştır. Aktif ısıtmada vazodilatasyon ve hipotansiyonun kötüleşmesi riski vardır. Kültür sonuçları negatif gelene kadar ampirik antibiyoterapiye devam edilmelidir.

### KAYNAKLAR

- Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *Journal of Pediatrics* 2001;138:6.
- Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Acute complications of diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2000;29:4.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal* 2003;168:7.
- Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus Type 2. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2001;30:4.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
- Wood AJ. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
- Jeffcoate W. Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1999;36:151-7.
- Thaler LM, Blevins LS. The low dose (1 µg) adrenokortikotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2726-9.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and auto immune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 2002;23:327-64.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical Review 130. Addison's Disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.
- Dökmetaş HS, Çolak R, Keleştimur F, et al. A comparison between the 1 µg ACTH test, the short ACTH (250 µg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:10:3713-9.
- Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:569-89.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, et al. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperthyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl 2):85-9.
- Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic syndromes. *Crit Care Clin* 2001;17:139-53.
- Grey AB. The skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:101-16.
- Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Accelerated bone loss in post-menopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1996;44:697-702.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;342:1863-75.
- Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-27.
- Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:129-36.
- Wall CR. Myxedema coma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000;62:2485-90.
- Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: Report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999;9:1167-74 (review).