

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. OKTAY İMECİK

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA
STANDART DOZ KORTİKOTROPİN TESTİ İLE SÜRRENAL BEZ
FONKSİYONLARININ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Dr. Zuhâl YAVUZ DAĞLI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kürşat UZUN

KONYA-2011

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. OKTAY İMECİK

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA
STANDART DOZ KORTİKOTROPİN TESTİ İLE SÜRRENAL BEZ
FONKSİYONLARININ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Dr. Zuhâl YAVUZ DAĞLI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kürşat UZUN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 08102025 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2011

TEŞEKKÜR

Kliniğimizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oktay İMECİK'e,

Zorlu tez hazırlama sürecinin her aşamasında emek veren; bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Kürşat UZUN'a,

Hastaların biyokimyasal analizlerinin yapılmasında emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı'ya,

5 yıl süren uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Mehmet GÖK, Sayın Prof. Dr. AİL ZAMANI, Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut TEKE, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emin MADEN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA ve Uzm. Dr. Soner DEMİRBAŞ 'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlar asistan doktor, hemşire, sağlık memuru ve personellerimize; özellikle YBÜ'de çalışanlarına,

Sıcaklıklarımı ve desteklerini esirgemeyen annelerim ve babama,

Asistanlık ve tez hazırlama sürecinde, karşılaştığım zorluklara karşı sosyal hayatından fedakarlık ederek benimle omuz veren ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet DAĞLI'ya ve ona ayırmam gereken zamanları çalışmakla geçirip ihmal ettiğim biricik oğlum Turan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÖZET	VI
SUMMARY	Vİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KRİTİK HASTALIK TANIMI VE KRİTİK HASTALIKLAR.....	2
2.2 KRİTİK HASTALARDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	3
2.3 KRİTİK HASTALIKLARDA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER.....	4
2.3.1 Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Eksen Değişiklikleri.....	5
2.3.2 Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Eksenindeki Değişiklikler	6
2.3.3 İnsülin ve Glukagondaki Değişiklikler	6
2.3.4 Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D Değişiklikleri	6
2.3.5 Hipofizer-Gonadal Eksen Değişiklikleri ve dehidroepiandrostenedion- sülfat	7
2.3.6 Diğer Endokrin Değişiklikler	7
2.4 SÜRRENAL GLANDLAR.....	7
2.4.1 ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	7
2.4.2 FİZYOLOJİSİ	8
2.4.2.1 Adrenal Steroid Biyosentezi	8
2.4.2.2 Adrenal Steroid Sentezinin Kontrolü	10
2.4.2.3 Adrenal Steroidlerin Etkileri ve Metabolizması	10
2.5 KRİTİK HASTALIKLARDA İNFLAMATUVAR MEDİATÖRLER.....	12
2.5.1 SİTOKİNLER	12
2.5.1.1 İnterlökin – 6.....	12
2.5.2 PROKALSİTONİN	12
2.6 GLUKOKORTİKOİD FONKSİYON İLE İLİŞKİLİ TESTLER	12
2.6.1 Bazal kortizol ve ACTH ölçümü	12
2.6.2 Kısa ACTH stimülasyon testi:.....	13
2.6.3 İnsülin tolerans testi (İTT) :	14
2.6.4 Metirapon testi :.....	14
2.6.5 CRH stimülasyon testi:	15
2.6.6 Üriner serbest kortizol ve 11-hidrosikortikosteroidlerin atılımı.....	15
2.7 ADRENAL YETMEZLİK.....	15
2.7.1 TANIMI VE SINIFLAMASI.....	15
2.7.1.1 Primer Adrenal Yetmezlik	15
2.7.1.2 Sekonder Adrenal Yetmezlik	16
2.7.1.3 Subklinik Adrenal Yetmezlik	16
2.7.2 ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	16
2.7.4 ADRENAL YETMEZLİKTE TEDAVİ.....	18
2.8 KRİTİK HASTALIKTA GLUKOKORTİKOİD TEDAVİNİN YERİ	19
3. MATERYAL VE METOD	20
3.1 HASTALAR.....	20
3.2 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	21
3.2.1 ACTH Stimülasyon Testi:.....	21
3.2.2 Kortizol Ölçümü:	21

3.2.3.Diğer Biyokimyasal Ölçümler (ACTH, Aldesteron, CBG, IL-6, DHEAS, Prokalsitonin, BAL Kortizol, İdrar Kortizol):	21
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	32
6. KAYNAKLAR.....	39

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1 Erişkin hastada sepsis tanısında kullanılan kriterler	3
Tablo 2. Glasgow koma skalası	4
Tablo 3. Kritik hastalıklarda HHA aksın karakteristiği.....	6
Tablo 4. Adrenal yetmezlięi dűřűndűren klinik ve laboratuvar sorunları.....	17
Tablo 5. Farklı adrenal yetmezlik tanımlamalarına gűre oluřturulan alt gruplar.....	20
Tablo 6. IMV ve NIMV Uygulanan Tűm Hastalardaki Bazal Veriler	25
Tablo 7. IMV ve NIMV Uygulanan Tűm Hastalardaki Biyokimyasal Deęerler.....	26
Tablo 8. Adrenal Yetmezliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Bazal Veriler.....	27
Tablo 9. Adrenal Yetmezliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Biyokimyasal Parametreler	28
Tablo 10. Tűm Hastalarda alıřılan Biyokimyasal Sonuçlar	29
Tablo 11. Adrenal Yetmezlik Olan ve Olmayan Hastalarda alışılan Biyokimyasal Sonuçlar	30
Tablo 12. IMV ve NIMV uygulanan hastalardaki hastalık sebepleri.....	31
Şekil I. Kortikosteroidlerin biyosentezi.....	9

ÖZET

Giriş ve amaç: Yoğun bakımda stres ve şiddetli hastalıklar hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı aktive ederek hipofizden adrenal kortikotropik hormon ve adrenal korteksten kortizol salınımına neden olur. Adrenal yetersizlik (AY) genel toplumda %0.01'den daha az görülürken yoğun bakım (YB) hastalarında bu sıklığın %28'den daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada kritik hastalığı olan hastalarda standart doz kortikotropin (ACTH) testi ile adrenal yetmezlik (AY) sıklığını ve IL-6, DHEAS, CBG, prokalsitonin, aldosteronun, BAL da kortizol ve 24 saatlik idrardaki kortizol değerlerinin prognoza etkisini belirlemek amaçlandı.

Materyal ve Metod: Kritik hastalığı olan 80 olgu çalışmaya alındı. Hastalar IMV ve NIMV uygulanışına göre 2 gruba ayrıldılar. Olguların vital bulgular, APACHE II skorları kaydedildi ve ACTH, kortizol, prokalsitonin (PKT), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), IL-6, CBG ve aldosteron için kan örnekleri ve kortizol düzeyi için 24 saatlik idrar ve lavaj örnekleri alındı. AY tanısı için standart doz (250 µg) ACTH testi yapıldı.

Bulgular: Hastalarda AY 3 farklı değere göre tanımlandı; delta kortizol < 9 µg/dl (grup 1), bazal kortizol değeri < 10 µg/dl (grup 2) ve bazal kortizol değeri < 15 µg/dl (grup3). Grup 1'e göre adrenal yetmezlikli hasta tespit edilmedi. Grup 2'ye göre 10 hastada AY tespit edildi. Grup 3'e göre ise 18 hastada AY tespit edildi. IMV uygulanan 40 hastada grup 2'ye göre adrenal yetmezlik tespit edilmedi. Grup 3'e göre ise 6 hastada adrenal yetmezlik tespit edildi. IMV uygulanan 40 hastanın 32'si exitus oldu . Exitus olan bu 32 hastanın 4'ünde adrenal yetmezlik tespit edildi (%12.5) NIMV uygulanan 40 hastada grup 2 ' ye göre 10 hastada adrenal yetmezlik tespit edildi. NIMV uygulanan 40 hastanın 12'si exitus oldu. Exitus olan 12 hastanın 2'sinde adrenal yetmezlik gelişti. Grup 3'e göre ise 12 hastada adrenal yetmezlik tespit edildi. NIMV ve IMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında mortalite oranları açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Kritik hastalarda AY oranı değişken olmakla birlikte sıklıktır. Çalışmamızda NIMV uygulanan grupta AY daha sık tespit edilmiştir. NIMV ve IMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında mortalite oranları açısından fark saptanmadı. Bu hastalarda bazal kortizol seviyesi ölçümü ve ACTH stimülasyon testi yapılması faydalı olabilir. Adrenal yetmezlik saptanan hastalar steroid ile tedavi edilmelidir. Yoğun bakımlarda klinik bulgular olmasa da AY rutin olarak takip edilmesinin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik, kortizol, ACTH, DHEAS, CBG, aldosteron

SUMMARY

Introduction and Aim: Stress and severe diseases in the intensive care by activating hypothalamic-pituitary adrenal axis causes to release the adrenal corticotropik hormone in hipofiz and cortisol in adrenal korteks. While adrenal insufficiency (AI) seen less than 0.01% of the global community, it informed more than 28% of the intensive care patients. In this study, our aims were to detect the frequency of adrenal insufficiency using standard dose corticotropin (ACTH) test in patients with critical illness and to determine IL-6, DHEAS, aldosteron, BAL cortisol, procalcitonine, CBG and 24-hour uriner cortisol values effects of the prognosis.

Material and Method: A total of 80 patients with acute critical illness (ACI) were recruited the study. The patients were divided into two groups according to the applications of IMV and NIMV. Vital findings and APACHE II scoring were recorded and blood samples were taken for ACTH, cortisol, procalcitonin (PCT), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), IL-6, CBG and aldosteron and 24 hour urine and lavage samples were taken for cortisol. Furthermore, standard dose (1 µg) ACTH test was done for AI diagnosis.

Results: AI defined in patients according to the 3 different value; delta cortisol < 9 µg/dl (Group 1), basal cortisol < 10 µg/dl (Group 2) and basal cortisol < 15 µg/dl (Group 3). Any patients with AI were not detected at group 1. 10 patients with AI were determined according to group 2. 18 patients with AI were determined according to group 3. AI were not detected in the 40 patients who were applied to IMV at group 2. 6 patients with AI were determined according to group 3. 32 patients were died in the 40 patients who were applied to IMV. 4 patients with AI were determined at the 32 patients who were died (12.5%). 10 patients with AI were determined in the 40 patients who were applied to NIMV at group 2. 12 patients were died in the 40 patients who were applied to NIMV. 2 patients with AI were determined at the 12 patients who were died. 12 patients with AI were determined according to group 3. Patients with and without AI were not determined no differences in the mortalite rates at the IMV and NIMV group.

Conclusion: The frequency of AI was common in patients with critical illness. AI were determined more frequently at the NIMV group. Patients with and without AI were not determined no differences in the mortalite rates at the IMV and NIMV group. This patients can be useful bazal kortisol measurement and to be done ACTH stimulation test. Patients with AI should treat with steroid. We think that AI routinely might follow in the intensive care even if there was not clinical findings.

Keywords: Adrenal insufficiency, cortisol, ACTH, CBG, DHEAS, aldosteron

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
APACHE	: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi
AVP	: Arginin vasopresin
AY	: Adrenal yetmezlik
BH	: Büyüme hormonu
BK	: Bazal kortizol
CBG	: Kortizol bağlayıcı globulin
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
DK	: Delta kortizol
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GK	: Glukokortikoid
GKS	: Glasgow koma skoru
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein – 3
İD	: İnsülin direnci
İL-1	: İnterlökin - 1
İL-2	: İnterlökin - 2
İL-6	: İnterlökin - 6

İL-8	: İnterlökin - 8
İL-10	: İnterlökin – 10
İL-13	: İnterlökin – 13
INF-γ	: İnterferon – γ
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
KB	: Kan basıncı
LH	: Lüteinizan hormon
MV	: Mekanik ventilasyon
NIMV	: Non invaziv mekanik ventilasyon
NF-κB	: Nüklear faktör- κ B
PKT	: Prokalsitonin
PRL	: Prolaktin
PTH	: Paratiroid hormon
RAA	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron
RAY	: Rölatif Adrenal Yetmezlik
rT3	: Revers T3
SAY	: Subklinik adrenal yetmezlik
SD	: Standart deviasyon
SF-1	: Steroidojenik faktör - 1
SIYS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
ST3	: Serbest T3
ST4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotiroksin
T4	: Tiroksin
TA	: Tansiyon arteriyel

TH	: Yardımcı T hücresi
TNF-α	: Tümör nekrozis - α
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VMA	: Valin mandelik asit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde mevcut modern yaşam destek cihazları ve tedavide kullanılan ilaçlara rağmen yoğun bakım gerektiren kritik hastalarda ölüm riski hala yüksektir. Kritik hastalarda ölüm nedeni genellikle sepsis ve çoklu organ yetmezliğidir. Kritik hastalardaki nöroendokrin değişikliklerin anlaşılması, tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemlidir.

Kritik hastalık esnasında yeterli adrenal fonksiyonun önemi bilinmekle birlikte bu adrenal yetmezliğin sıklığı ve tedavi yaklaşımı konusunda henüz uzlaşa sağlanamamıştır. Kritik hastalarda kesin adrenal yetersizlik düşük sıklıkta görülen bir durum olmasına karşın (%2-3), relatif adrenal yetersizliğin çok daha fazla olduğu bildirilmektedir. Önceden varolan bazı koşullar (eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, kanama, glukokortikoid kullanımı vb) tablonun daha sık görülmesine neden olabilir.

Adrenal yanıtın değerlendirilmesi; çok çeşitli testlerin bulunması ve hem sağlıklı hem de kritik hastalığı olan olgularda normal kortizol konsantrasyonunun tanımında ortak bir görüşün olmaması nedeniyle klinisyen açısından şaşırtıcı olabilir. Bazı çalışmalarda kullanılmasına rağmen rastgele serum kortizölü tespit edilmesi, kritik hastalığı olan olgularda güvenilir değildir. Çünkü hem yüksek hem de düşük düzeyler sonucun kötü olmasına eşlik etmiştir. Adrenal yetmezlik tanısı için gold standart test ACTH uyarı testidir. Bu amaçla 250 µg/dl cosyntropin IV uygulanır. 30, 60, dakikalarda plazma kortizöl düzeyi ölçölür.

Çalışmamızın amacı;

1. Kritik hastalarda relatif adrenal yetersizliğin tanısını erken koyabilmek, hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltabilmek,

2. Kritik hastalarda prokalsitonin ilişkisini, IL-6, DHEAS, CBG değerlendirmek ve bu faktörlerin prognozu öngörebilme açısından önemini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRİTİK HASTALIK TANIMI VE KRİTİK HASTALIKLAR

Kritik hastalık, mekanik yardım (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz ve/veya hemofiltrasyon veya kardiyak destek aletleri) ve farmakolojik ajanlarla (inotropik ve vazopressörler gibi) destek sağlanmadığında ölümlü sonuçlanabilen vital organ fonksiyonlarındaki yetersizlik durumudur. Şok, travma, diyabetik ketoasidoz (DKA), intoksikasyonlar, ağır pnömoni, ağır menenjit, sistemik infeksiyonlar ve organ iskemileri kritik hastalık örneklerindendir (1,2).

İnfeksiyon sebepli kritik hastalıkların en önemli nedeni sepsis ve septik şoktur. Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir infeksiyon hastalığıdır. Sepsis hayatı tehdit eden önemli bir problem olmaya devam etmektedir (3). Tablo 1’de erişkin hastada sepsis tanısında kullanılan kriterler görülmektedir.

Tablo 1. Erişkin hastada sepsis tanısında kullanılan kriterler.

Kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen enfeksiyon varlığı:	
A. Genel belirleyiciler	
1. Ateş ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)	
2. Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)	
3. Kalp hızı $> 90/\text{dakika}$	
4. Takipne veya respiratuar alkaloz (solunum sayısı $> 20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$)	
5. Bilinç bulanıklığı	
6. Ciddi ödem ya da pozitif sıvı dengesi ($> 20 \text{ mL/kg/24 saat}$)	
7. Hiperglisemi (diabetes mellitus yokken plazma glikozunun $> 120 \text{ mg/dL}$ olması)	
B. İnflamasyon belirleyicileri	
1. Lökositoz ($> 12.000/\text{mm}^3$)	
2. Lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$)	
3. Beyaz küre sayımı normal iken formülde $> \%10$ çomak formunun olması	
4. Plazma CRP düzeyinin normal değer 2 standart sapma üstünde olması	
5. Plazma prokalsitonin düzeyinin normal değer 2 standart sapma üzerinde olması	
C. Hemodinamik belirleyiciler	
1. Hipotansiyon ($\text{SKB} < 90 \text{ mmHg}$, $\text{OAB} < 70 \text{ mmHg}$ veya $\text{SKB}'\text{de} > 40 \text{ mmHg}$ düşme)	
2. $\text{SvO}_2 > \%70$	
3. $\text{Kİ} > 3.5 \text{ L/dakika/m}^2$	
D. Organ disfonksiyonu belirleyicileri	
1. Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)	
2. Akut oligüri (idrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL/kg/saat}$)	
3. Kreatininde $> 0.5 \text{ mg/dL}$ artış	
4. Koagülasyon bozuklukları ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{aPTT} > 60$ saniye)	
5. İleus (bağırsak seslerinin olmaması)	
6. Trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$)	
7. Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$)	
E. Doku perfüzyon belirleyicileri	
1. Hiperlaktatemi ($> 3 \text{ mmol/L}$)	
2. Azalmış kapiller dolum ya da beneklenme	

PaCO_2 : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, CRP: C-reaktif protein, SKB: Sistolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SvO_2 : Mikst venöz oksijen saturasyonu, Kİ: Kardiyak indeks, PaO_2 : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO_2 : İnspiratuar oksijen fraksiyonu, INR: İnternasyonal normalize edilmiş oran, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

2.2 KRİTİK HASTALARDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

Skorlama sistemlerinin kullanılması kritik hastanın triyaj kararı verilmesinde, yoğun bakım ünitelerindeki performansın değerlendirilmesinde ve hastalığın şiddetini tanımlamada yarar sağlamaktadır. Skorlama sonucu elde edilen puanın zaman içindeki değişimi hastanın klinik gidişatının önemli bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde aşağıdaki skorlamalar kullanılmaktadır;

2.2.1 Glasgow koma skalası: Taesdale ve Jennett tarafından, hastanın bilinç durumunu değerlendirmek için 1974 yılında ortaya konmuştur. GKS'de puan arttıkça prognozunun iyi olacağı anlaşılır. Kritik eşik değer sekiz kabul edilir ve ≤ 8 artmış mortalite

riskini ve mekanik ventilasyon (MV) gereksinimini işaret ederken, 3 en kötü 15 en iyi prognozu, 9 ve 12 arası orta, 13 ve üzeri hafif beyin hasarını gösterir (4). Tablo 2’de bilinç bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan GKS gösterilmiştir.

Tablo 2. Glasgow koma skalası

Yanıt	Yanıtın şekli	Puan
Göz açma	Spontan	4
	Sesli uyararla	3
	Ağrılı uyararla	2
	Yanıt yok	1
Sözel yanıt	Oryante	5
	Konfüze	4
	Uygunsuz sözler	3
	Anlamsız sözler	2
	Yanıt yok	1
	Yanıt yok	1
Motor yanıt	Emirlere uyuyor ve ağrıyı lokalize ediyor	5
	Geri çekiliyor, irkiliyor	4
	Fleksiyon	3
	Ekstansiyon	2
	Yanıt yok	1

2.2.2 Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi-APACHE: Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur. Orijinal prototipin revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır. Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Bu skor hastalık spesifik mortalite ihtimalini (APACHE II tahmin edilen ölüm riski) hesaplamak için 34 kabul tanısı sınıfından birine uygulanır. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (5,6).

2.3 KRİTİK HASTALIKLARDA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Kritik hastalığı olanlar ağır stres altındadır. Strese fizyolojik yanıt esasen hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin (HHA) aktivasyonu ve otonom sinir sisteminin uyarılması ile oluşmaktadır. Ayrıca stres durumunda büyüme, tiroid ve gonadal fonksiyonlar gibi diğer endokrin sistemler de etkilenmekte ve immün/inflamatuvar reaksiyonda karmaşık etkiler oluşmaktadır (2,7).

2.3.1 Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Eksen Değişiklikleri

HHA eksen strese genel adaptasyonda esas rol oynayıp kardiyovasküler, metabolik ve immünolojik homeostazda vazgeçilmez öneme sahiptir. İnflamasyon esnasında sitokinler aracılığıyla direkt veya indirekt olarak HHA eksen aktivitesinde artış olur. Sitokinlerin etkisiyle hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) salınır ve bunlar da adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımının artmasına yol açar. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) hem CRH salınımını hem de hipofiz bezinde ACTH salımını uyarır (2,7). Sitokinler aynı zamanda sürrenal korteksi uyararak glukokortikoid (GK) sekresyonunu arttıırırlar. CRH salınımını takiben kanda artan ACTH etkisiyle GK'ler (kortizol) ve mineralokortikoidlerin (aldosteron) salınımı gerçekleşir. Aynı zamanda sempatik sinir sistemi tarafından epinefrin ve norepinefrin salınır, böylece damar düz kaslarında vazokonstriksiyon ve inotropik yanıt gerçekleşir. İkincil olarak uyarılan arka hipofizden salınan antidiüretik hormon (ADH) intravasküler sıvının damar içinde tutulmasını sağlar. Tüm bu olaylar dizisi ile kardiyovasküler fonksiyon ve enerji metabolizması yeniden düzenlenir, immün yanıtın vücuda zarar vermesi engellenir (2,7).

Akut hastalık veya travmada kortizol sekresyonun diüurnal varyasyonu kaybolur. Kritik hastalığın erken fazında artan ACTH ve CRH'ya yanıt olarak veya negatif geridenetim kontrolünün inhibisyonu ya da direnç gelişmesi sonucu sıklıkla kortizol düzeyleri artar (Tablo 3). Yüksek kortizol düzeyleri şiddetli stresi yansıtırken bazal ve/veya ACTH uyarısından sonra düşük kortizol düzeyleri strese yeterince yanıt gelişmediğinin göstergesidir ve "kritik hastalıkla ilişkili GK yetmezliği" olarak adlandırılmaktadır (8).

Akut streste oluşan hiperkortizolizm; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını değiştirerek enerjinin akut temini, inflamatuvar yanıtın supresyonu ile aşırı inflamasyonun sınırlandırılması, sıvı retansiyonu ve katekolaminlere vazopressör yanıtı duyarlaştırıp hemodinamik durumun düzeltilmesinde önemlidir (8,9).

Tablo 3. Kritik hastalıklarda HHA aksın karakteristiği (10)

• Diurnal varyasyonun kaybıyla artmış kortizol seviyesi • Bifazik ACTH cevabı: Başlangıçta yüksek, sonra düşük • CBG seviyelerinde azalma • Glukokortikoid reseptör afinitesinde azalma.
--

2.3.2 Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Eksenindeki Değişiklikler

Nontiroidal hastalıkların seyri esnasında tiroid hormon paternindeki değişiklikler 30 yılı aşkın süredir tanımlanmakta ve “ötiroid hasta sendromu” terimi kullanılmaktadır. Akut kritik hastalığın hafif formunda tiroksinin (T4) triiyodotronine (T3) dönüşümü baskılanarak T3 sentezi azalmakta (düşük T3 sendromu) ve reverse T3 (rT3) sentezinde artış olmaktadır. Hastalığın ağırlığı arttığında T4 düzeyi de azalmaktadır (düşük T4 sendromu). Serum T4 düzeylerinin düşmesi; tiroid hormon bağlayıcı proteinlerindeki azalma veya dolaşımdaki T4’ün bağlayıcı proteinlere bağlanmasını inhibe eden maddelerin varlığı nedeniyledir. Bu değişiklikler saatler içinde olmaktadır. İyileşme sırasında, serum T4’ünün normale gelmesinden önce serum tirotropin (TSH) düzeyinde geçici bir yükselme olabilir. Fakat kritik hastalarda TSH konsantrasyonu genellikle düşük/normaldir. Ayrıca tirotropin salgılatan hormon (TRH) uyarısına TSH yanıtı da normaldir (2,7,11).

2.3.3 İnsülin ve Glukagondaki Değişiklikler

Stres durumlarında gelişen hiperglisemi insülin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. Ancak akut stres durumunda hiperglisemiye ikincil artan insülin düzeyi uygunsuzdur ve “rölatif hipoinsülinizm” olarak tanımlanır. Hiperglisemi glukagon sekresyonunu inhibe ederken akut strese artmış adrenerjik uyarı, aminoasidemi, kortizol ve TNF- α artışı glukagon salınımını artırır. Hiperglukagoneminin sağ kalım için avantaj olduğu öne sürülmesine rağmen henüz kanıtlanamamıştır. Glukoz kullanımının azalması ve hepatik glukoz sentezinin artışı “stres hiperglisemisi” ne neden olmaktadır. Hastalığın ağırlığı ile hiperglisemi arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (2,7,12).

2.3.4 Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D Değişiklikleri

Kritik hastalarda sitokin etkileri, D vitaminin yetersiz alımı ve 25-hidroksilasyon yetersizliği gibi pek çok nedenle hipokalsemi gelişmektedir. Hipokalsemi intraselüler hiperkalsemi ile ilişkili de olabilir. Ayrıca hastaların immobilizasyon ve beslenme yetersizliği

de rol oynamaktadır. Kritik hastalarda hipokalsemi ve buna sekonder hiperparatiroidizm sıklıdır. Hipokalsemi nedeni olarak osteoblastlardaki PTH reseptöründe down-regulasyon da öne sürölmektedir (2,13).

2.3.5 Hipofizer-Gonadal Eksen Değişiklikleri ve dehidroepiandrostenedion-sülfat

Kritik hastalığı olanlarda cinsiyet steroidleri ve gonadotropin düzeylerinde hızlı düşüş gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEAS) düzeyinin ağır sepsis ve septik şokta arttığı saptanmıştır. Bu nedenle DHEAS düzeylerinin septik şokta bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öne sürölmüştür (8,14).

2.3.6 Diğer Endokrin Değişiklikler

Kritik hastalıkta hipotansiyon ve volüm yetersizliği renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) eksenini aktive eder. ACTH'nın hipersekresyonu da sekonder hiperaldosteronizm oluşturabilir. Kritik hastaların %20'sinde 'hiperreninemik hipoaldosteronizm' olarak adlandırılan renin ve aldosteron sentez uyumsuzluğu saptanmıştır. Stres esnasındaki hipovolemi ve hipoosmolalite AVP sekresyonunu uyarır. AVP ayrıca CRH'nın etkisini güçlendirir ve ACTH salınımını artırır (2,7)

Akut stres, sempatik sinir sistemi ve adrenal medullada aktivite artışına yol açarak katekolamin sekresyonunu artırır. Stresin ağırlığı katekolamin yanıtının derecesini belirlemekle birlikte, kritik hastalığı olanlarda katekolamin konsantrasyonu prognoz için belirleyici bulunmamıştır (2,7).

Cerrahi, travma veya infeksiyon durumlarında akut olarak büyüme hormonu (BH) pulsarı ve pulsar arasındaki düzeylerin arttığı gösterilmiş ve BH'a periferel direncin geliştiiği düşünölmüştür (2).

Prolaktin (PRL) akut fiziksel veya psikolojik stres durumunda serumda konsantrasyonu artan hormonlardandır. İnsan T ve B lenfositlerinde PRL reseptörlerinin varlığı gösterilmiş ve kritik hastalık sırasında PRL düzeyleri değişim immün fonksiyondaki değişiklikle ilişkili olabilir (2,7)

2.4 SÜRRENAL GLANDLAR

2.4.1 ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Sürrenal (adrenal) bez medulla ve korteks olmak üzere iki ayrı dokudan oluşur. Medulla nöroektodermden, korteks ise mezodermden köken alır. Gestasyonel 3-4. haftalarda

primordiyal fetal sürrenal bez belirmeye başlar ve 6-8. haftalarda hızla büyüyerek farklılaşır. Gestasyonel 9-12. haftalarda fetal zon hücreleri steroid sentezine başlarlar. Bezin embriyolojik gelişiminde iki transkripsiyon faktörü etkilidir. Bunlardan biri steroidojenik faktör-1 (SF-1) diğeri DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal)'dir (16).

Adrenal korteks histolojik olarak dıştan içe doğru üç bölgeye ayrılır. *Zona glomeruloza*; adrenal kapsülün hemen altındaki en dış tabakadır ve korteksin %15'ini oluşturur, güçlü bir doğal mineralokortikoid olan aldosteronu sentezler. *Zona fasikülata*; orta tabakadır ve korteksin %75'ini oluşturur, doğal GK olan kortizolu ve az miktarda da androjenleri üretir. *Zona retikularis*; en iç tabakadır, korteksin %10'unu oluşturur ve androjenleri sentezler (2,16).

Adrenal medulla bir miktar bağ dokusu ve vasküler yapılar ile beraber nöroendokrin (kromaffin) ve glial hücrelerden oluşur (17).

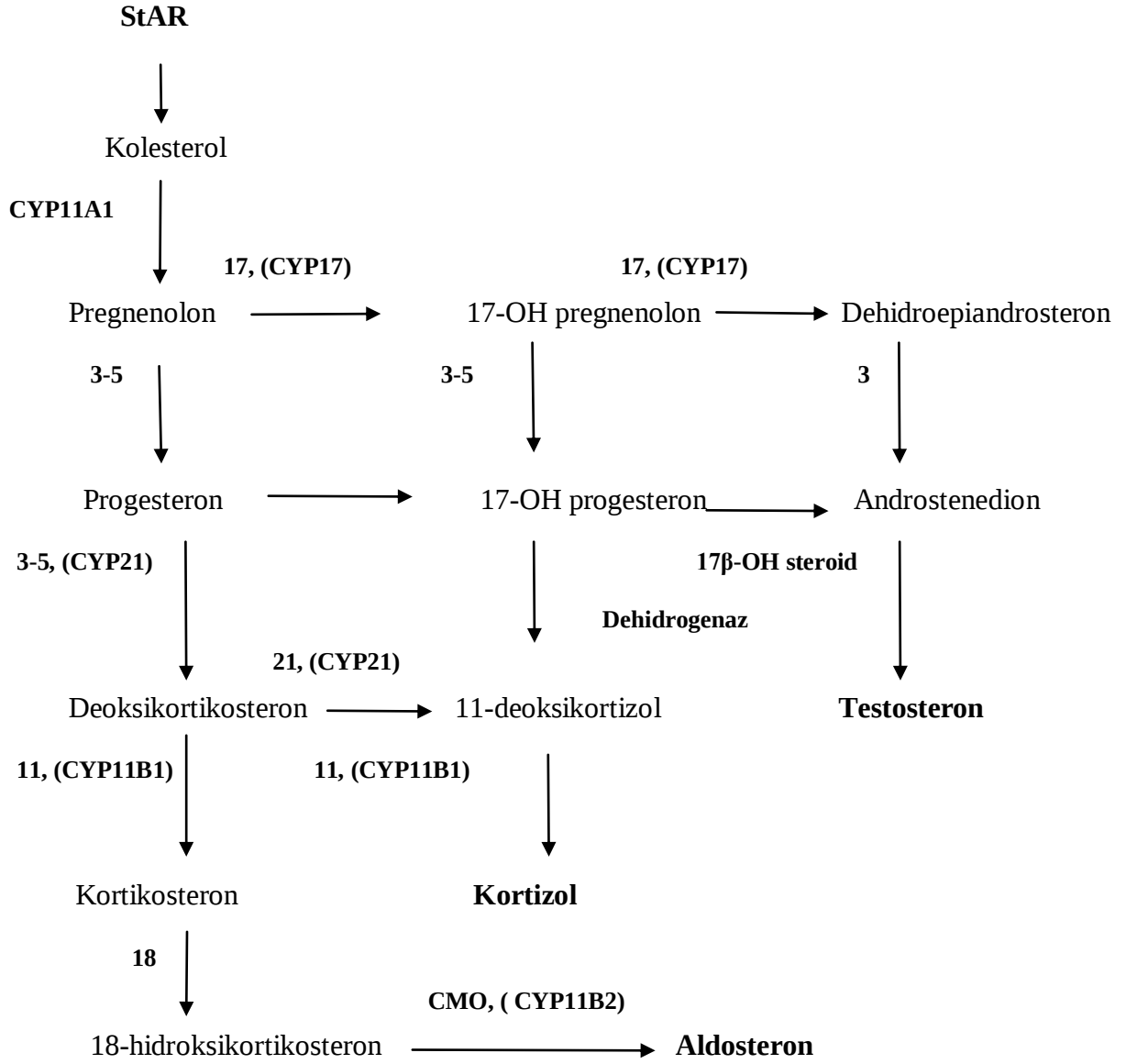
2.4.2 FİZYOLOJİSİ

2.4.2.1 Adrenal Steroid Biyosentezi

Adrenal steroidlerin biyosentezi kolesterolden başlar. Kolesterol StAR (steroid akut regulatuar protein) aracılığıyla hücre içine taşınır. Burada CYP genlerinin etkileri ile steroid sentezi başlar. Önce P450scc kodlayan CYP11A1 geni mitokondriumda kolesterol desmolaz enziminin etkisiyle yan zincirdeki 6 karbon atomunun kaybını sağlar ve pregnanolon'a dönüşür. Bundan sonraki aşama mitokondriumda devam eder (16,17).

Korteks tabakalarının içerdiği enzimatik aktivite farklılığına göre biyosentezde değişik yollar izlenerek değişik aktif hormonlar oluşurlar. Şekil I'de de kortikosteroidlerin biyosentezi şematik olarak görülmektedir (16,17).

Zona glomerulozda 18-Oksilaz enzimine sahip olduğundan aldosteron sentez edilebilmekte, fakat 17 α -hidroksilaz aktivitesi bulunmadığından kortizol ve adrenal androjenlerin prekürsörleri olan 17 α -hidroksi pregnanolon ve 17 α -hidroksi progesteron oluşmamaktadır (16).



Şekil I. Kortikosteroidlerin biyosentezi

3: 3-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz, 5: Δ-izomeraz, 11: 11β-hidroksilaz,

17: 17α-hidroksilaz, 18: 18-hidroksilaz, 21: 21-hidroksilaz, CMO: Aldosteron sentetaz

Zona fasikulata ve retikularis enzim etkinliği bakımından benzer olup, 17-hidroksilaz aktivitesine sahiptirler. Bu sebeple GK'ler, androjen ve östrojen hormonlar ile zayıf etkili mineralokortikoidler bu tabakalarda sentezlenir (16,17).

2.4.2.2 Adrenal Steroid Sentezinin Kontrolü

Adrenal korteks başlıca iki sistemin kontrolü ile fonksiyonunu yürütür. Bunlardan biri mineralokortikoid sekresyonunda etkin olan renin-anjiotensin sistemi, diğeri ise hipotalamo-hipofizer, CRH-ACTH etkinliğidir (16,17).

Zona fasikülata ve retiküleriste sentezlenen GK ve seks steroidlerinin salınımını ACTH kontrol etmektedir. Hipotalamusun kontrolünde salınan ve diüurnal ritim gösteren ACTH, sistemik dolaşımla adrenal kortekse ulaşır ve steroid sentezini uyarır. Bu etkiyle salınımı artan kortizol sistemik dolaşımda yeterli düzeye erişince ACTH ve CRH salınımını baskılar. ACTH adrenal korteks hücrelerinde adenil siklazı aktive ederek cAMP artışı ve steroid hormon yapımı başlanmış olur. Akut steroid artışında StAR geni ve CYP11A1, kronik artışında ise bütün CYP enzimleri etkilidir (16).

Kortizolun yaklaşık %90-95'i plazmada başta kortizol bağlayıcı globülin ve daha az albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlıdır. Proteinlere bağlı kortizol hepatik lirensten kurtulur ve yarılanma ömrü 70-90 dakikadır. Kortizolun serbest formu aktiftir ve kısa ömürlüdür (16).

Mineralokortikoid sentezinde renin-anjiotensin sistemi ile serum potasyumu düzenleyici rol oynar, ACTH az da olsa etkilidir. Sodyum kaybı, ekstraselüler volüm azalması ve sempatik sistemin etkisiyle böbrekte jukstaglomeruler aparatın renin salgılaması. Renin, anjiotensinojen parçalayarak bir dekaeptid olan anjiotensin-1'i oluşturur. Bu da anjiotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiotensin-2'ye çevrilir. Benzer şekilde anjiotensin-2'nin parçalanmasıyla anjiotensin-3 oluşur. Anjiotensin-2 ve -3 aldosteron sekresyonu için güçlü uyarıcıdır (16).

Başlıca adrenal androjenler olan androstenedion, dehidroepiandrosteron, 11 β -hidroksiandrostenedion ve DHEAS salınımını ACTH kontrol eder. GK verilmesi ile androjenlerin sentezi baskılanır (16).

2.4.2.3 Adrenal Steroidlerin Etkileri ve Metabolizması

Steroid hormonlar etkilerini spesifik sitozolik reseptörler aracılığı ile gösterirler.

Mineralokortikoidler için mineralokortikoid reseptörleri, GK'ler için GK reseptörleri vardır. Hücre membranından diffüzyon yoluyla kandan hücreye giren steroid yapıdaki hormon sitozoldeki reseptörüne bağlanır ve nükleusa taşınır. Nükleusta steroid-reseptör

kompleksi ilgili molekülün sentezi için DNA segmentinde transkripsiyona neden olur. Steroid hormonlar etkiledikleri hedef hücrelerde farklı etkiler gösterirler (16,17).

GK'ler yaşam için önemli olup birçok sistem üzerinde düzenleyici etkiye sahiptirler. Karbonhidrat metabolizması üzerindeki primer etkisini proteoliz ve lipolizi uyarıp glukoneogenez için substrat sağlayarak, hepatik glukoneogenezisi arttırmak suretiyle gösterir. Ayrıca yağ hücreleri, kas hücreleri ve fibroblastlarda hücrel insülin direncini arttırarak hücreye glukoz alımını azaltırlar. Diğer yandan karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını da arttırarak insülin ile paralel çalışır. Bu nedenle GK eksikliği hipoglisemiye neden olabilir. GK'ler lipoliz ve protein katabolizmasına neden olurlar (17).

Akut stres durumlarında GK sekresyonu on kat artabilir. Böylece kardiyak kontraktilite ve kalp debisinde artış, katekolaminlerin pressör duyarlılığında artışa yol açar ve kalpte pozitif inotropik etki yaparlar. Bu yüzden eksikliklerinde şok gelişebilir (16,18).

GK'ler immün regülasyonda da önemli rol oynar ve inflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Glikopeptidlerin ve prostogladinlerin sentezini ve bradikininleri inhibe ederler. Ayrıca histamin ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) sentez ve etkilerini bloke eder, böylece inflamasyonu sınırlandırır. Th1 hücrelerini etkileyerek hücrel immüniteyi azaltır fakat Th2 hücrelerine etkilemediğinden humoral immünitede değişime yol açmaz. GK'ler nötrofillerin kandan dokulara geçmelerini engelleyerek sayılarını arttırırlar. Ancak hücrelerin fagositozunu ve kemotaksisi azaltırlar (16,19).

Kortizol karaciğerde glukronid ve sulfat grupları ile konjuge edilerek metabolize olur. Suda erir halde biyolojik aktivitesini kaybederek %90'ından fazlası böbrekler yoluyla atılır, %1'i ise değişmeksizin idrarla serbest formda atılır. Aldosteron'un %40'ı karaciğerde tetrahidroaldosterona, %15'i karaciğer ve böbreklerde glukoronid ile konjuge hale çevrilerek idrarla atılır. Androjen metabolitleri glukoronid ve sulfat konjugasyonu ile idrarla atılmaktadır. DHEA karaciğerde DHEAS'a dönüştükten sonra idrarla atılmaktadır. Katekolaminler adrenal medullada sentezlenir, metabolitleri idrarla atılır. Katekolaminler kan basıncını yükseltirler. Epinefrin aynı zamanda kalp debisini arttırır, nabız sayısını yükseltir ve periferik vasküler direnci azaltarak diyastolik basıncı düşürür (16).

2.5 KRİTİK HASTALIKLARDA İNFLAMATUVAR MEDİATÖRLER

2.5.1 SİTOKİNLER

Sitokinlerin sepsis patogeneğinde önemli rol oynadığı klinik deneylerde gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler intravenöz verildiğinde sepsis benzeri bir sendromun geliştiğı, nötralizan antikorlar ve sitokin reseptör antagonistleri verildiğinde ise Tablonun düzeldiğı gösterilmiştir. Sepsisli hastalarda artan ilk proinflatuar sitokin TNF- α 'dır ve IL-6 ile birlikte sepsisteki klinik bulguların çoğundan sorumludur. TNF- α ve IL-6 artışından sonra dolaşımda diğeri sitokin düzeyleri de artar (8).

2.5.1.1 İnterlökin – 6

IL-6 immün hücreler yanında nonimmün hücreler (osteoblastlar, keratinositler ve intestinal epitelyal hücreler gibi) tarafından da sentezlenir ve inflamatuvar stres durumlarında salınır. T ve B lenfositleri için büyüme faktörüdür ve akut faz proteinlerinin uyarılması, ateş, kemik rezorpsiyonu ve trombopoietik aktivite için gereklidir. IL-6, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve inflamasyonda rol oynayan lipid mediyatörlerinin (lökotrienler, prostagladinler ve trombosit aktive edici faktör) sentezinde gerekli olan fosfolipaz A2'nin ekspresyonunu uyarır (7).

2.5.2 PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PKT), tiroidin parafoliküler C hücrelerinde sentezlenen bir polipeptiddir. İnfeksiyonlarda dolaşımdaki PKT düzeyi artar. Proinflatuar mediyatörler invivo olarak PKT sentezini uyarır. PKT düzeyi travma ve büyük cerrahi girişimlerde de yükselebilir (7,15).

PKT düzeyi normal kişilerde ölçülemeyecek kadar ($<0,1$ ng/ml) düşük iken sistemik infeksiyonun başlangıcından 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak yaklaşık 12 saatte en yüksek düzeylere erişir. Ağır infeksiyonlarda 100 ng/ml gibi değerlere ulaşabilir ve yarılanma ömrü 25-30 saat civarındadır.

2.6 GLUKOKORTİKOİD FONKSİYON İLE İLİŞKİLİ TESTLER

2.6.1 Bazal kortizol ve ACTH ölçümü

Normal serum kortizol konsantrasyonu 5-20 $\mu\text{g/dl}$ (165-680 nmol/L) dir. Cerrahi girişim, travma, enfeksiyon, hemoraji, akut miyokard infarktüsü, ağrı, soğuk sıcak gibi akut stres durumlarında HHA aks aktivasyonu ile bu konsantrasyon >20 $\mu\text{g/dl}$ üzerine çıkar. Bazen de aşırı hipokortizolemi olur. Her iki durum da artmış mortalite ile ilişkilidir (20, 21). Yüksek

total kortizol seviyeleri serbest kortizolde rölatif daha büyük bir artışı maskeleyebilir. Çünkü CBG seviyeleri kritik hastalıklarda düşüktür. Kortizol seviyeleri 5-100 µg/dl arasında değişir ve bu hipofiz fonksiyonunu yansıtmaz (20)

Katekolaminlere dirençli, açıklanamayan hipotansiyon varlığında adrenal yetmezlikten şüphelenilmelidir. Bazı araştırmacılar serum kortizol seviyelerinin $>20 \mu\text{g/dl}$ olması gerektiğini savunurken, bazıları da , özellikle hipoalbuminemili hastalarda $>18 \mu\text{g/dl}$ olması gerektiğini savunur. Geleneksel olarak HHA aks kısa kortikotropin (ACTH) stimülasyon testi ile değerlendirilir. Bu testte, $250 \mu\text{g}$ IV sentetik kortikotropin uygulandıktan 30., 60., dakikalarda serum kortizol seviyeleri ölçülür. Bazal kortizol değerine göre $9 \mu\text{g/dl}$ artış olmaması relatif adrenal yetmezlik (RAY) olarak değerlendirilir. Ancak bu testin kritik ağır hastalarda adrenal yetmezlik tanısı için duyarlı olması konusunda tartışmalar vardır. Eğer HHA aks halen maksimal olarak uyarılmış ve hastada çok yüksek kortizol seviyesi varsa, stimülasyon sonrası kortizol artışı çok minimal olabilir. Ayrıca $250 \mu\text{g}$ ACTH dozu, normal maksimal stres ACTH seviyesinin çok üstünde bir doz olduğu için sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Bu nedenle $1 \mu\text{g}$ ACTH ile yapılan birkaç çalışma sekonder adrenal yetmezlik tanısında daha sensitif olduğu düşünülmüş, ancak henüz kabul görmemiştir (22).

HHA aksı değerlendirilmede kullanılan testler

1. ACTH stimülasyon testi
 - Kısa ACTH stimülasyon testi
 - Uzun ACTH stimülasyon testi
2. İnsülin tolerans testi
3. Metirapon testi
4. CRH stimülasyon testi

2.6.2 Kısa ACTH stimülasyon testi:

Sentetik ACTH (0.25 mg) intravenöz veya intramusküler uygulanır. Test öncesi ve injeksiyondan 30 ve 60 dakika sonra kan örnekleri alınarak plazma kortizol düzeyleri ölçülür (23,24). Test günün her saati yapılabilir. Normalde bazal kortizol veya test sırasında alınan kan örneklerinden birinin 20 µg/dL üzerinde olması gerekir (24-25). ACTH stimülasyonuna normalin altındaki cevap adrenal yetersizlik olarak kabul edilir. Normal cevap ise primer adrenal yetersizliği ve tam sekonder adrenal yetersizliği ekarte ettirir. Fakat kısmi adrenal yetersizliği ekarte ettirmez. Kısa ACTH stimülasyon testi adrenal fonksiyon bozukluğunun

nedenini göstermez. Ayırım için ACTH seviyesi ölçülmelidir. Primer adrenal yetmezlikte ACTH plazma düzeyi yüksek, sekonder adrenal yetmezlikte ise düşük bulunur (23)

ACTH stimülasyon testinde sonuçların değerlendirilmesinde tartışılan iki durum vardır. İlki; en iyi test kriterinin seçimi, yani pik kortizol seviyesi veya kortizoldeki artış miktarı. İkincisi; yeterli kortizol cevabı seviyesinin tanımı. Kortizol seviyesindeki artış ve kortizolün ulaştığı seviye önemli görünmektedir. Bununla birlikte sentetik ACTH verilmesini takiben kortizoldeki artış miktarı adrenal fonksiyonun göstergesi için güvenilir değildir. Çünkü normal insanların 1/3'ünde 10 µg/dL'nin altında artışlar görülebilmektedir. ACTH'a pik kortizol cevabı gün içinde değişmediğinden adrenal fonksiyonların ölçümünde kortizol artışından daha değerlidir. ACTH'a pik kortizol cevabı için >20 µg/dL değeri normal kabul edilmektedir (24-25).

2.6.3 İnsülin tolerans testi (İTT) :

İTT, HHA aksın tamamen değerlendirilmesinde "altın standard" bir test olarak kabul edilmiştir. Hipoglisemik stres kuvvetlidir ve indirektir çünkü kortizol üretimi hipotalamus ve hipofiz aktivasyonu yoluyla. Yaşlılar, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve epileptiklerde kontrendikedir. Ayrıca test esnasında mutlaka bir doktor hasta başında beklemelidir (24).

Kristalize insülin sekiz saatlik açlığı takiben 0.1-0.15 Ü/kg dozlarında i.v. olarak verilir. Şişmanlık, diyabet, Cushing sendromu ve akromegali gibi durumlarda doz yüksek tutulur. Uygun hipoglisemi sağlandığında yani glukoz seviyesi 2.2 mmol/L (40 mg/dl) ve daha düşük seviyeye ulaştığında alınan plazma kortizol seviyesi 550 nmol/L (20 µg/dl)'ye ulaşırsa ayrıca GH düzeyi artarsa test normal olarak kabul edilir, yani hipofiz yetmezliği yok denilebilir. HHA aksın değerlendirilmesinde İTT mükemmel bir testtir. İTT kontrendike olduğunda metirapon testi kullanılabilir (24).

2.6.4 Metirapon testi :

Metirapon adrenal enzimlerden 11-b hidroksilazı inhibe eder. Bu enzim 11-deoksikortizolü (compound S, 11-S) kortizole çevirir. 11-S'in glukokortikoid aktivitesi yoktur ve böylece de ACTH inhibe olmaz. Normal kişilere metirapon verilirse azalan kortizol ACTH'u stimüle eder, enzim blokağı sonucu 11-S birikir. Adrenal yetmezlikli bir hastada ise 11-S artışı başarısız olur (24).

2.6.5 CRH stimölasyon testi:

Bu test hem adrenal yetmezliğin teŖhisinde hemde lokalizasyonunda kullanılmaktadır. Primer adrenal yetmezlikte yüksek olan ACTH seviyeleri CRH'dan sonra daha da artar ve sonra yavaŖŖa normale döner. Sekonder adrenal yetmezlikte düşük ACTH seviyeleri ve CRH'a cevapsızlık vardır (24).

2.6.6 Üriner serbest kortizol ve 11-hidrosikortikosteroidlerin atılımı

İdrarla atılan serbest kortizolün radioimmünassay yöntemi ile 24 saatlik idrarda ölçölmesi esasına dayanır. İdrar serbest kortizolü ölçölümünde birtakım sorunlar mevcuttur. DolaŖımdaki serbest kortizol toplam kortizolün %1-3'ü kadardır. Bu nedenle idrar serbest kortizol ölçölümü kortizol durumunu tam olarak yansıtmayabilir. İdrar tam olarak toplanamayabilir ve bunu doğrulamak için idrar kreatinini de ölçölmelidir. Ayrıca piyasada bulunan ölçölüm kitleri idrar serbest kortizol düzeyini olduğundan fazla gösterebilmektedir. Adrenal yetersizlik tanısında pratik bulunmamaktadır (16,31).

2.7 ADRENAL YETMEZLİK

2.7.1 TANIMI VE SINIFLAMASI

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksin konjenital veya akız lezyonları sonucu GK ve mineralokortikoidlerin yeterli salınmaması ile oluŖan klinik Tablodur. AY kendi arasında primer ve sekonder olmak üzere iki Ŗekilde sınıflandırılır. Primer AY "Addison hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır. Hipotalamus veya ön hipofiz bezi disfonksiyonu sonucu ACTH eksikliğinin sebep olduğu AY ise "sekonder AY" olarak tanımlanır (2,32).

2.7.1.1 Primer Adrenal Yetmezlik

İlk kez 1855 Thomas Addison tarafından tanımlanmıŖtır. Kadınlarda erkeklere oranla 2,6 kat daha fazla görölmektedir. Hastalar zayıflık, güçsüzlük, kilo kaybı, hiperpigmentasyon ve gastrointestinal yakınmalarla dikkati çeker. AY'in belirgin hale gelebilmesi için korteksin %90'ından fazlası harap olmalıdır (16,32). Günümüzde etiyolojide otoimmün patolojiler ve idiyopatik tip sık olmakla birlikte tüberküloz da önemini korumaktadır. Akut primer AY'in diğer bir sık sebebi sepsis (meningokok ve psödomonas sepsisi) ve septik Ŗok olgularında görölen adrenal hemorajidir. Özellikle meningokok sepsisi sırasında geliŖen "Waterhouse-Friderichsen" sendromu olarak bilinen bu Tablonun hızlı fark edilerek tedavi edilmesi gerekir (16,32)

2.7.1.2 Sekonder Adrenal Yetmezlik

Adrenal bezde herhangi bir bozukluk olmamasına rağmen hipotalamus veya ön hipofiz bezindeki herhangi bir bozukluğa ikincil olarak ACTH salınmaması sonucu adrenal bezden kortizol sentezlenemez. Sıklıkla HHA eksenini baskılayan güçlü bir GK'nın uzun süre kullanımını takiben aniden kesilmesi ile oluşur. Santral sinir sistemi lezyonları ve radyasyonu, hipofizer gelişim anomalileri, nöropeptid anomalileri, izole konjenital ACTH eksikliği, Cushing sendromu ve diğerleri sekonder AY'in nedenleridir (16,32)

2.7.1.3 Subklinik Adrenal Yetmezlik

Subklinik adrenal yetmezlik (SAY); kliniği belirgin olmayan ve stres durumlarında yeterli kortizol sentezlenememesiyle karakterize Tablodur. Preklinik AY veya relatif AY olarak da adlandırılır. Akut kritik hastalık esnasında vücudun strese adaptasyonu için kortizol salımının uygun şekilde artması gerekir. Böylece kortizol beyin ve kalbi içeren vital organlara kullanılabilir yakıt sağlar, vasküler tonusu korur, katekolaminlere ve anjiotensine cevapsızlığı düzeltir ve immün yanıtı modüle eder. Stres dışı durumda kortizol salımı yeterli olan SAY'li hastalar stres anındaki artmış ihtiyacı karşılayamadığından adrenal kriz gelişebilir. Sepsis ve diğer akut kritik hastalıklar esnasında hastalığa sekonder olarak AY gelişebileceği gösterilmiştir ve kritik hastalarda hastalığın ağırlığı ve stresin derecesine göre kortizol yanıtının göreceli yetersiz olabileceği bilinmektedir (9,30,33).

SAY'li hastalarda hipovolemi ve yüksek atımlı kardiyak yetmezlik gelişebilir ve vazopressör destek tedavi ile birlikte fizyolojik dozda GK tedavi de önerilmektedir. SAY'in insidansı çalışılan hasta popülasyonuna ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak değişmektedir, tanı kriterleri için henüz uzlaşa sağlanamamıştır. Bazı yazarlar serum kortizol düzeyi <20 µg/dl ise, bazıları da <18 µg/dl ise SAY tanımını kullanmaktadır. Bir kısım araştırmacılar da adrenal fonksiyonu değerlendirmek ve mortaliteyi öngörmek için intravenöz ACTH testinde pik kortizol düzeyini kullanırken diğerleri ise ACTH testindeki kortizol artış miktarını kullanmaktadır (9,26,33-36).

2.7.2 ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİK VE LABORATUVAR

BULGULARI

Akut AY'te klinik bulgular; iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma, ateş ve karın ağrısı gibi nonspesifik bulgulardan konfüzyon ve koma gibi ağır bulgular olabilir. Kültürlerin negatif olduğu ve antibiyotiğe cevap vermeyen yüksek ateş ve açıklanamayan bilinç

değişiklikler olabilir (Tablo 4). Semptomlara neden olan esas mineralokortikoid eksikliğidir. Bu nedenle GK miktarı yeterli olsa bile klinik semptomlar olabilmektedir. Kronik AY’te en sık görülen bulgular kronik halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, postural hipotansiyon ve senkoptur. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi ve tuzlu yeme isteği, hiperpotasemi ve hafif hiperkloremik asidoz olabilir. (16,32) Akut kritik hastalıkta AY ile birlikte varolan hastalığa bağlı da pek çok semptom bulunduğundan klinik Tablo karışabilir. Özellikle sıvı tedavisine refrakter hipotansiyon ve vazoaaktif ilaç gereksinimi varsa şüphelenilmelidir (9,16,32). Hiponatremi ve hiperpotasemi önemli laboratuvar bulgularıdır. Volüm kaybı ve dehidratasyon nedeniyle serum üre azotu ve kreatininde artış ve hafif asidoz olabilir. Bazı vakalarda açlık kan şekerinin düşmesi, normokrom normositer anemi, nötropeni, eozinofili ve rölatif lenfositoz olabilir. Serum kortizolu düşük ve ACTH düzeyi artmıştır. İdrarda sodyum ve klorür atılımı artmış, potasyum atılımı azalmıştır. Elektrokardiyogramda hiperpotasemi sebebiyle sivri T, basık P dalgası ve geniş QRS görülebilir (16,32)

Tablo 4. Adrenal yetmezliği düşündüren klinik ve laboratuvar sorunları.

Klinik sorunlar
Hemodinamik instabilite
Hiperdinamik (sıklıkla)
Hipodinamik (nadiren)
Belirgin bir kaynağı olmadığı halde devam eden inflamasyon
Ateş
Deliryum
Sıvı sekestrasyonu
Çoklu organ disfonksiyonu
Hipoglisemi
Laboratuvar sorunlar
Hiponatremi
Hiperkalemi
Hipoglisemi
Eozinofili
Yüksek ACTH

2.7.4 ADRENAL YETMEZLİKTE TEDAVİ

Adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Daha önceden bilinen veya tanıyı kuvvetle düşündüren durumlarda hemen tedaviye başlanır. AY'ın tanısı kesinleşmemişse tedavi öncesi serum elektrolitleri, glukoz, ACTH, kortizol, aldosteron ve plazma renin aktivitesinin belirlenmesi için örnek alınmalıdır. Eğer hastanın durumu uygun ise ACTH uyarı testi yapılmalıdır. Tedavinin başlangıcında amaç hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve kortizol eksikliğinin düzeltilmesidir. Bu nedenle tedavi sıvı ve elektrolit tedavisi, GK tedavi ve mineralokortikoid tedavi olarak üç bölümde özetlenebilir (16,32,)

Sıvı elektrolit tedavisi: . Hasta hipotansiyon ve şokta olduğu için ilk yapılacak şey damar yolunu acıp sıvı yüklemektir. Bu amaçla %0.9'luk serum fizyolojik solüsyonu kullanılır. Aynı zamanda hastanın hipoglisemiye eğilimide olduğundan %5-10 luk dekstroz başlanır. Sıvı tedavisi saatte 1 litre şeklinde olabilir. Yaşlı hastalarda hipervolemiden kaçınmak için dikkatli sıvı replasmanı yapılmalıdır (37).

Glukokortikoid tedavi: Genelde kortizol için stres dozu 300-400 mg hidrokortizon /24 saatte gidecek şekilde (veya her 6 saatte 100 mg olacak şekilde) intravenöz verilir. Parenteral kortizol hidrokortizon hemisüksinat veya fosfat formunda suda eriyebilir bir ürün şeklindedir. Ülkemizde yoktur. Bunun yerine eşdeğeri dozda diğer glukokortikoid ürünler kullanılabilir. Eş değeri olarak 20 mg hidrokortizon için 5 mg prednizolon, 4 mg metil prednizolon, 0.5 mg deksametazon verilebilir. Tedaviye cevap hızlıdır. Uygun tedavi ile genellikle hastalar 6-12 saatte krizden çıkarlar. İlk günden sonra hastanın kliniği uygunsa steroid dozu ikinci gün yarıya inilir, daha sonra hızla düşürülerek idame dozuna inilir ve oral olarak devam edilir. Hastanın ağır bir sistemik hastalığı varsa hastanın genel durumu düzelinceye dek yüksek dozla devam etmek gerekir. İdame dozu 20-30 mg hidrokortizon eşdeğeridir (37).

Mineralokortikoid tedavi: Hidrokortizonun bir miktar mineralokortikoid etkisi de olduğundan hidrokortizon kullananlarda mineralokortikoid ihtiyacı azalır. Mineralokortikoid olarak fludrokortizon (florinef) 0,1-0,5 mg/gün iki dozda verilmelidir.

Primer AY'te GK tedavinin yeterliliği ACTH düzeyleri kullanılarak izlenebilir. Enfeksiyon veya küçük cerrahi operasyonlar gibi stres durumlarında hidrokortizon dozu iki ile beş kat arttırılabilir. Genel anestezi gereken ağır cerrahi ameliyatlarda intravenöz yüksek doz hidrokortizon verilir (16,32)

2.8 KRİTİK HASTALIKTA GLUKOKORTİKOİD TEDAVİNİN YERİ

Kritik hastalarda inflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerin de etkisiyle AY sıktır ve %4 ile 52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Akut stres esnasında bu hastalarda kortizol yapımı ve sekresyonunda yeterli artış olmaması eksojen kortizol desteğini gerektirmektedir (7,18).

Septik şoklu hastalarda düşük doz GK tedavinin ampirik olarak başlanabileceği, fakat AY tanısı kanıtlanamazsa da kesilmesi gerektiği bildirilmiştir (38). CORTICUS Çalışma Grubu (39) özellikle bir saatten fazla sıvı ve vazoaktif-inotropik desteğe rağmen klinik düzelme göstermeyen septik şoklu hastalarda 5-7 günlük düşük doz GK tedavinin önerilebileceğini, fakat vazoaktif-inotropik destek gerektirmeyen septik hastalarda GK'lerin kullanılmaması gerektiğini rapor etmiştir. Amerikan yoğun bakım rehberleri de sadece katekolamin dirençli olgularda, kuşkulu veya kanıtlı AY'li çocuklarda hidrokortizon tedavisinin kullanımını önermiştir (40). Bununla birlikte akut strese verilmesi gereken GK dozu hala tartışılmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD Yoğun Bakım BD’da 2008-2010 tarihleri arasında prospektif olarak YBÜ’ne solunum yetmezliği tanısı ile yatan toplam 80 hasta alındı. Tüm hastalara testler hakkında gerekli bilgi verildikten sonra, yazılı izin belgeleri alınarak testler uygulandı. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı. Literatürde belirtilen adrenal yetmezlik tanısına göre hastalar sınıflandırıldı. Buna göre adrenal yetmezlik tanısı literatürde belirtilen bazal kortizol (BK) ve delta kortizol (DK) değerine göre yapılarak 3 gruba ayrıldı. Grup1 (DK<9) stimülasyon testi sonrası 30 ve 60. dakikalarda kortizol seviyesinde 9 µg/dL’den daha az artış olanlar (n:0), grup 2 (BK<10) bazal kortizol düzeyi 10 µg/dL’den daha düşük olanlar (n:10), grup 3 (BK<15) bazal kortizol düzeyi 15 µg/dL’den daha düşük olanlar (n:18) şeklinde tanımlandı (26,41,30). Solunum yetmezliği pO₂<60 mmHg, SaO₂<%85 olanlar tip 1 ve pCO₂>45 mmHg olanlar tip 2 olarak tanımlandı. İnvaziv (n:40) ve noninvaziv (n:40) mekanik ventilasyon uygulanmasına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. NIMV uygulanan hastalardan IMV ihtiyacı gelişenler mekanik ventilatöre bağlandı(n:9). IMV uygulanan hastaların hiçbiri son 6 ay içerisinde steroid kullanmıyordu. NIMV uygulanan hastaların hiçbiri son 3 ayda steroid almıyordu fakat bu hastaları KOAH’lı hastalar oluşturduğu için inhaler stereroid tedavisi alıyorlardı.

Tablo 5: Farklı adrenal yetmezlik tanımlamalarına göre oluşturulan alt gruplar*

	Bazal kortizol	Δ Kortizol	n
Grup 1	-	<9µg/dl	0
Grup 2	<10µg/dl	-	10
Grup 3	<15µg/dl	-	18

*Δkortizol: Düşük doz ACTH uyarı testi sonrası pik kortizol artışı

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı, giriş AKG, APACHE II skorlamaları, solunum sayısı, ateş, nabız, tansiyon, biyokimyasal ve hemogram, sedim değerleri, kültür sonuçları, 24

saatlik toplam idrar miktarı ve 24 saatte alınan toplam sıvı miktarı, hastanede kalış süresi, YBÜ’de yatış süreleri, mortalite oranları kayıt edildi. Hastalarda bulunan primer hastalığın dışındaki ek hastalıklar adet olarak belirtildi. Hastalık süreleri gün olarak kayıt edildi. Yatışın 1. günündeki CVP değerleri ve glasgow değerleri kayıt edildi. Weaning süreleri ve weaning başarısı kayıt edildi. Hastaların weaning kararı günlük olarak AKG değerleri ile öğretim üyesi, uzman, asistan, hemşire denetiminde değerlendirildi.

Sepsis tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu (42):

İnfeksiyonun klinik belirtileriyle birlikte enfeksiyona sistemik yanıtın bulunması varlığında aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması;

1-Vücut ısısı $>38^{\circ}\text{C}$ yada $<36^{\circ}\text{C}$

2-Kalp hızı $>90/\text{dak.}$

3-Solunum sayısı $>20/\text{dak.}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$

4-Lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya band formu $>\% 10$

3.2 Biyokimyasal Ölçümler

3.2.1 ACTH Stimülasyon Testi:

Tüm hastalara ACTH stimülasyon testi 8-12 saat açlığı takiben sabah saat 06:00-08:00 arasında venöz kan örnekleri alınarak yapıldı. Testler için sentetik ACTH (Synacthen® 0.25 mg, Novartis, Germany) IV formu kullanıldı. İlacın IV formu yurt dışından temin edildi.

3.2.2 Kortizol Ölçümü:

Kortizol düzeyleri için 0., 30. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınarak analizleri gerçekleştirildi. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı Kortizol ölçümü serum örneğinde yapıldı. Kortizol IMMULITE 2000 (IMMULITE, Siemens, İngiltere) adlı sistemde aynı marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesan yöntemle ölçüldü

3.2.3.Diğer Biyokimyasal Ölçümler (ACTH, Aldesteron, CBG, IL-6, DHEAS,

Prokalsitonin, BAL Kortizol, İdrar Kortizol):

IMV uygulanan hastalardan stimülasyon testi öncesinde entübasyon tüpü içine 10cc serum fizyolojik verilerek bronş lavajı örneği alındı. Ayrıca tüm hastalardan 24 saatlik idrar örneği alındı. Biyokimyasal analizler için yeterli miktarda plazma, serum, idrar ve bronkoalveolar lavaj örnekleri kapaklı tüplere konularak -80°C 'de derin dondurucuda analiz

süresine kadar saklandı. Serum, plazma, idrar ve bronkoalveolar lavaj örneklerinin tamamı oda sıcaklığına getirilerek çalışmalar arası varyasyonun ortadan kaldırılması amacıyla analizler aynı seride gerçekleştirildi. Serum örneklerinde DHEAS ve prokalsitonin, plazma örneklerinde ACTH, Aldosteron, CBG ve IL-6, idrar örneklerinde ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde ise kortizol düzeyleri ölçüldü. Serum DHEAS ile plazma ACTH düzeyleri IMMULITE 2000 (IMMULITE, Siemens, İngiltere) adlı sistemde aynı marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesan yöntemle ölçüldü. Serum prokalsitonin ölçümleri ise Elecsys Brahms PCT (Roche, Almanya) marka kit kullanılarak Elecsys 2010 (Roche, Almanya) adlı sistemde elektrokemilüminesan yöntemle gerçekleştirildi. İdrar kortizol konsantrasyonları ADVIA Centaur Kortizol kiti ve ADVIA Centaur XP (ADVIA Centaur, Siemens, ABD) sistemi kullanılarak kemilüminesan teknikle ölçüldü. Plazma aldosteron ve bronkoalveolar lavaj kortizol düzeyleri DRG (DRG International, ABD), IL-6 düzeyleri ise Human IL-6 (BenderMed Systems, Avusturya) marka kitler kullanılarak enzim immünoassay yöntemle ölçüldü. Plazma CBG ölçümleri ise BioSource (BioSource, Belçika) marka kit kullanılarak radyoimmünoassay tekniği ile gerçekleştirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçları SPSS versiyon 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında student t testi ve Mann Withney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. GKS, APACHE II skoru, desimal yaş, hastanede kalış süresi ve ACTH testi sonuçları ile diğer parametrelerin ilişkisini değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı (r) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edildi (korelasyon katsayısı; çok zayıf ilişki (r: 0.001-0.25), zayıf derecede ilişki (r: 0.25-0.49), orta derecede ilişki (r: 0.50-0.69), yüksek derecede ilişki (r: 0,70-0,89), çok yüksek derecede ilişki (r: 0,90-1,00) olarak değerlendirilir). Ölçümle elde edilen veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 70.08 ± 12.61 (min: 21, max: 91) olup erkeklerin (n:49) yaş ortalaması 68.16 ± 13.64 , kadınların (n:31) yaş ortalaması 73.10 ± 10.26 yıl idi. IMV ve NIMV uygulanan tüm hastaların bazal verileri Tablo 6'da ve biyokimyasal değerleri Tablo 7'de görülmektedir. Adrenal yetmezliği olan ve olmayan hasta grubundaki bazal veriler ve biyokimyasal veriler Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir. Tüm hastalarda çalışma sonucu elde edilen labaratuvar verileri Tablo 10 ve Tablo 11' de verilmiştir. IMV ve NIMV uygulanan hastalardaki hastalık sebepleri Tablo 12'de sayı olarak belirtilmiştir. IMV grubunda ortalama giriş APACHE II skoru 31, NIMV grubunda ise bu skor 25 olup ; giriş mortalite oranı IMV grubunda %73, NIMV grubunda %52 olup bu oranlar yüksekti.

IMV uygulanan hastalar: Adrenal Yetmezlik tanısı delta kortizol $<9 \mu\text{g/dL}$ olan **grup 1'e** göre ve bazal kortizol $<10 \mu\text{g/dL}$ olan **grup 2'ye** göre değerlendirildiğinde IMV uygulanan hastalardan (n:40) hiçbirinde adrenal yetmezlik tespit edilmedi.

Adrenal yetmezlik tanısı bazal kortizol $<15 \mu\text{g/dL}$ olan **grup 3'e** göre değerlendirildiğinde 40 hastanın 6'sında adrenal yetmezlik tespit edildi (%15). Bu hastalardan sadece 2'sinde başarılı weaning uygulandı (%33). Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 34 entübe hastanın 6'sında başarılı weaning uygulandı (%5.8). Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen hastalarda edilenlere göre bazal kortizol değeri (p:0.007), APACHE II skoru (p:0.034) daha yüksek tespit edildi. Adrenal yetmezlik tespit edilen hastalarda BAL kortizol, 24 saatlik idrardaki kortizol, CBG, IL-6 düzeyleri ile glasgow skoru adrenal yetmezlik gelişmeyen hastalara göre yüksek tespit edildi ama bu yükseklik anlamlı tespit edilmedi. Yine adrenal yetmezlikli hastalarda DHEAS, ACTH, prokalsitonin ve aldosteron değerleri adrenal yetmezlik gelişmeyen gruba göre daha yüksek tespit edildi. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. IMV uygulanan 40 hastanın 32'si exitus oldu (%80). Exitus olan bu 32 hastanın 4'ünde adrenal yetmezlik tespit edildi (%12.5). Hayatta kalan 8 hastanın 2'sinde adrenal yetmezlik tespit edildi(%25). Adrenal yetmezlik gelişen 6 hastanın 4'ü exitus oldu. Mortalite oranı % 66.67'dir. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 34 hastanın 28'si exitus oldu. Mortalite oranı % 87.5'dir. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. Ölen hastalarda yaşayanlara göre bazal kortizol, 30. ve 60. dakika kortizol değerleri ile 24 saatlik idrardaki kortizol, prokalsitonin değerleri ve hastanede kalış süreleri daha yüksek; BAL kortizol, DHEAS, ACTH, aldosteron ve IL-6 değerleri daha düşük tespit edildi. Ancak bu değerlerde istatistiksel anlam tespit edilmedi. Ayrıca ölenlerde yaşayanlara

göre sedimentasyon (p:0.03) ve CBG (p:0.038) değeri de yükseklik tespit edildi. BAL kortizolu ile prokalsitonin (r:-0,703, p:0.002), aldosteron (r:-0.495, p:0.043) ve 24 saatlik toplam alınan sıvı miktarı (r:-0.488, p:0.047) arasında korelasyon saptandı.

NIMV uygulanan hastalar:Adrenal Yetmezlik tanısı delta kortizol<9 µg/dL olan grup 1'e göre 40 hasta değerlendirildiğinde hiçbir hastada adrenal yetmezlik tespit edilmedi.

Adrenal yetmezlik tanısı bazal kortizol<10 µg/dL olan **grup 2**'ye göre değerlendirildiğinde NIMV uygulanan hastalardan (n:40) 10'unda adrenal yetmezlik tespit edildi (%25). NIMV uygulanan ve takiplerinde IMV ihtiyacı gelişen 9 hastanın hiçbirinde adrenal yetmezlik tespit edilmedi. IMV ihtiyacı olmayan 31 hastanın 10'unda adrenal yetmezlik gelişti (%32.26). NIMV uygulanan 40 hastanın 12'si exitus oldu (%30). Exitus olan 12 hastanın 2'sinde adrenal yetmezlik gelişti (%16.67). Hayatta kalan 28 hastanın 8'inde adrenal yetmezlik tespit edildi(%28.57). Adrenal yetmezlik tespit edilen 10 hastanın 2'si exitus oldu. Mortalite oranı % 20'dir. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 30 hastanın 10'u exitus oldu. Mortalite oranı % 30.3'dür. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen hastalarda edilenlere göre bazal kortizol (p:0.001) ve ACTH değerleri (p:0.028) daha yüksek tespit edildi. Adrenal yetmezlikli hastalarda 30 ve 60 dakika kortizol değerleri ile DHEAS, prokalsitonin, CBG değerleri düşük, 24 saatlik idrar kortizolu, aldosteron, IL-6 değerleri de yüksek tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ölenlerde, yaşayanlara göre bazal kortizol (p:0.008), prokalsitonin değerleri (p:0.05), IMV ihtiyacı (p:0.000) ve CRP değeri (p:0.002) daha yüksek tespit edildi. Ayrıca ölenlerde yaşayanlara göre 30. dakika kortizol, 60. dakika kortizol, idrar kortizolu, DHEAS, CBG, IL-6 değerleri yüksek; ACTH, aldosteron değerleri düşük tespit edildi, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Adrenal yetmezlik tanısı bazal kortizol<15 µg/dL olan **grup 3**'e göre değerlendirildiğinde NIMV uygulanan 40 hastanın 12'sinde adrenal yetmezlik tespit edildi (%30). NIMV uygulanan 40 hastanın 12'sinde exitus tespit edildi(%30). Exitus olan 12 hastanın 2'sinde adrenal yetmezlik tespit edildi (%16.67). Hayatta kalan 28 hastanın 10'unda adrenal yetmezlik tespit edildi (%31.71). Adrenal yetmezlik tespit edilen 12 hastanın 2'si exitus oldu. Mortalite oranı % 16.67'dir. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 28 hastanın 10'u exitus oldu. Mortalite oranı % 35.71'dir. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen hastalarda edilenlere göre bazal kortizol (p:0.001), 60. dakika kortizol (p:0.011) ve ACTH değerleri (p:0.05) daha yüksek tespit edildi. Ayrıca adrenal yetmezlik gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre 24

saatlik idrar kortizolu, aldosteron, IL-6 değerleri yüksek; DHEAS, prokalsitonin, CBG değerleri de düşük tespit edildi, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Exitus olan hastalarda yaşayanlara göre CBG değeri (p:0.038) daha yüksek tespit edildi. Bazal kortizol ile DHEAS (r:0.568, p:0.009), prokalsitonin (r:0.543, p:0.013), CRP (r:0.570, p:0.009), mortalite (r:-0.662, p:0.01) değerleri arasında korelasyon saptandı. 24 saatlik idrar kortizolu ile 60. dakika kortizolu (r:0.490, p:0.028), DHEAS (r:0.597, p:0.005) değerleri arasında korelasyon saptandı. Aldosteron değerleri ile APACHE II (r:-0.552, p:0.012), IL-6 (r:0.626, p:0.003) değerleri arasında korelasyon saptandı.

**Tablo 6. IMV ve NIMV Uygulanan Tüm Hastalardaki Bazal Veriler (ort±SD)
(*) p<0.05**

	Toplam (n:80)	IMV (n:40)	NIMV (n:40)
APACHE II	27.9±5.5	31.3±4.1*	24.6±4.7*
Yaş, yıl	73.7±12.9	73.1±14.9	74.2±10.9
Solunum sayısı, /dk	27.6±7.5	26.8±8.9	28.5±5.9
Nabız, atım/dk	101.9±23.4	104.9±27.1	98.8±19.3
Ateş, °C	35.9±5.4	35.3±7.7	36.5±0.4
TA, mmHg	90.6±21.5	79.9±22.6*	101.3±14.1*
Ek hastalık sayısı	2.6±1.3	2.8±1.3	2.5±1.3
Hastalık süresi, gün	1099.8±1529.6	881.7±7735.0*	1317.8±1300.8*
Toplam alınan sıvı cc/gün	2635.8±1309.4	3029.2±1480.0	2242.6±1001.4
Toplam idrar çıkışı, cc/gün	1422.9±1029.6	1490.0±1096.7	1355.8±981.8
YBÜ de kalış, gün	14.5±15.2	19.8±19.6	9.3±5.9
PH, giriş	7.2±0.1	7.2±0.1	7.2±0.1
PCO ₂ , giriş, mmHg	58.4±27.5	62.2±35.7	54.5±15.8
PO ₂ , giriş, mmHg	51.1±10.9	52.1±9.1	50.1±12.8
SaO ₂ , giriş, %	76.8±11.9	78.0±8.6	75.7±14.6
HCO ₃ , giriş, mmol/L	25.7±7.1	24.6±8.0	26.9±6.0
CVP, giriş, mmH ₂ O	8.0±7.7	6.1±5.9	17.0±9.8
Weaning süresi, gün	0.9±2.2	0.9±2.2	-
Glasgow	6.6±2.4	6.6±2.4	-
Mortalite oranı, %	62.3±17.2	72.9±11.2*	51.8±15.8*
Hast kalış süresi, gün	22.6±21.7	30.9±27.2*	14.4±9.4*

Tablo 7. IMV ve NIMV Uygulanan Tüm Hastalardaki Biyokimyasal Değerler (ort±SD)

	Toplam (n:80)	IMV (n:40)	NIMV (n:40)
Na, mmol/L	138.2±5.6	138.4±5.5	138.0±5.8
K, mmol/L	4.3±0.8	4.1±0.8	4.5±0.7
Glukoz, mg/dL	143.8±59.6	140.4±36.8	147.3±76.9
Üre, mg/Dl	108.9±65.3	114.9±68.8	103.0±62.8
Cr, mg/dL	1.6±0.9	1.6±0.9	1.67±0.9
Cl, mEq/L	101.9±8.5	104.4±7.1	99.3±9.2
Ca, mg/dL	8.0±0.6	7.9±0.6	8.2±0.5
Mg, mg/dL	2.2±0.4	2.2±0.5	2.2±0.4
P, mg/dL	3.9±1.7	4.2±2.2	3.8±1.2
Total bilirubin, mg/dL	2.0±2.5	2.6±3.2	1.5±1.5
Direkt bilirubin, mg/dL	1.0±1.6	1.4±2.1	0.7±0.8
CRP, mg/L	77.2±34.1	87.8±30.2	66.5±35.1
Total protein, g/dL	5.7±1.1	5.5±1.2	5.8±1.1
Albumin, mg/dL	2.9±0.6	2.7±0.4*	3.1±0.7*
WBC, K/uL	11.1±4.7	11.7±5.3	10.4±4.1
Eozinofil	0.07±0.07	0.07±0.08	0.06±0.06
Lenfosit	0.9±0.7	0.9±0.9	0.07±0.4
Hbg, g/dL	10.7±2.4	10.0±2.1	11.4±2.5
Plt, /uL	180600.0±85419.6	156600.0±95694.4*	204600.0±67874.8*
Sedim, mm/h	39.4±21.2	39.9±23.6	38.9±19.0

(*): p<0.05

Tablo 8. Adrenal Yetmezliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Bazal Veriler (ort±SD)

	IMV (n:40)		NIMV (n:40)			
	Adrenal Yetmezlik(+)	Adrenal Yetmezlik(-)	Adrenal Yetmezlik(+)		Adrenal Yetmezlik(-)	
	BK<15	BK<15	BK<10	BK<15	BK<10	BK<15
APACHE II	27.0±2.6*	32.1±3.9*	24.0±3.5	24.6±3.6	24.7±5.1	24.5±5.2
Yaş, yıl	71.0±7.0	73.5±15.9	66.0±11.5	69.3±13.2	76.9±9.4	76.3±9.5
Solunum sayısı, /dk	26.0±6.6	26.9±9.4	30.4±5.4	31.3±5.3	27.8±6.1	27.2±5.8
Nabız, atım/dk	103.3±40.4	105.2±25.9	97.6±12.7	96.3±11.8	99.2±21.4	99.8±22.1
Ateş, °C	37.0±0.9	35.0±8.3	36.5±0.6	36.5±0.6	36.4±0.4	36.4±0.4
TA, mmHg	94.7±33.3	77.3±20.5	109.2±13.4	113.6±16.2*	98.6±13.7	95.9±9.3*
Ek hastalık sayısı	1.7±1.2	2.9±1.2	2.4±1.1	2.3±1.0	2.5±1.4	2.5±1.5
Hastalık süresi, gün	733.3±1261.5	907.8±1836.0	1390.6±1509.6	1161.3±1462.3	1293.6±1281.5	1384.9±1278.3
Toplam alınan sıvı cc/gün	2757.7±1335.9	3077.1±1536.8	2326.6±1366.6	2079.8±1363.6	2214.5±907.7	2312.3±856.2
Toplam idrar çıkışı, cc/gün	1110.0±514.7	1557.0±1167.6	2344.0±1384.4*	2120.0±1354.4*	1026.3±543.5*	1028.2±563.9*
YBÜ de kalış, gün	29.7±3.5	18.0±20.8	8.2±4.8	8.2±4.4	9.7±6.4	9.8±6.6
PH, giriş	7.2±0.1	7.2±0.2	7.2±0.1	7.2±0.0	7.2±0.1	7.2±0.1
PCO2, giriş, mmHg	59.3±21.5	62.7±38.1	54.2±5.1	57.5±9.3	54.6±18.2	53.2±18.0
PO2, giriş, mmHg	53.9±1.1	51.8±9.8	47.4±8.6	48.2±8.0	50.9±14.0	50.9±14.5
SaO2, giriş, %	78.7±2.5	77.9±9.3	76.1±12.2	76.4±10.9	75.5±15.8	75.4±16.3
HCO3, giriş, mmol/L	23.9±5.5	24.7±8.5	24.4±4.1	25.8±5.0	27.6±6.4	27.3±6.5
CVP, giriş, mmH2O	11.0±9.9	5.3±5.3	-	-	-	13.0±9.9
Weaning süresi, gün	1.0±1.7	0.8±2.3	-	-	-	-
Glasgow	8.7±0.6	6.2±2.4	-	-	-	-
Mortalite oranı, %	60.3±9.3*	75.1±10.1*	49.7±12.7	52.1±12.7	52.5±17.1	51.7±17.4

BK: Bazal Kortizol**(*): p<0.05**

Tablo 9. Adrenal Yetmezliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Biyokimyasal Parametreler

	IMV (n:40)		NIMV (n:40)			
	Adrenal Yetmezlik(+)	Adrenal Yetmezlik(-)	Adrenal Yetmezlik(+)		Adrenal Yetmezlik(-)	
	BK<15	BK<15	BK<10	BK<15	BK<10	BK<15
Na, mmol/L	141.7±2.1	137.7±5.7	138.6±6.3	135.7±3.1*	138.7±6.3	139.0±6.4*
K, mmol/L	4.5±0.7	3.9±0.8	4.6±0.8	4.6±0.7	4.4±0.7	4.3±0.7
Glukoz, mg/dL	114.3±27.2	145.0±36.9	206.8±132.9	187.5±127.9	127.4±35.8	130.0±35.7
Üre, mg/dL	77.7±37.4	1.2±71.7	89.6±43.9	82.5±42.9	107.5±68.7	111.8±69.1
Cr, mg/dL	1.1±0.5	1.7±0.9	1.9±1.1	1.7±1.0	1.6±0.8	1.7±0.8
Cl, mEq/L	107.3±6.7	103.9±7.3	99.8±10.3	98.8±9.5	99.1±9.2	99.5±9.5
Ca, mg/dL	8.1±0.5	7.8±0.6	8.2±0.5	8.1±0.4	8.2±0.5	8.2±0.6
Mg, mg/dL	2.1±0.5	2.2±0.5	2.3±0.4	2.2±0.4	2.2±0.3	2.2±0.3
P, mg/dL	3.5±1.2	4.3±2.3	3.3±0.5	3.1±0.6	3.9±1.3	4.1±1.3
Total bilirubin, mg/dL	0.9±0.3	2.9±3.4	1.7±2.1	1.7±1.9	1.4±1.3	1.4±1.3
Direkt bilirubin, mg/dL	0.2±0.2	1.6±2.3	0.9±1.5	0.9±1.3	0.6±0.4	0.7±0.4
CRP, mg/L	78.4±40.9	89.5±29.2	48.5±27.5	48.8±24.5	72.5±36.1	74.1±36.9
Total protein, g/dL	5.7±0.9	5.5±1.3	6.3±0.7	6.1±0.7	5.7±1.2	5.7±1.2
Albumin, mg/dL	2.9±0.2	2.7±0.4	3.3±0.7	3.2±0.6	3.0±0.7	3.1±0.7
WBC, K/uL	14.5±20	11.3±5.5	9.0±2.6	9.1±2.3	10.8±4.4	10.9±4.6
Eozinofil	0.06±0.05	0.07±0.08	0.08±0.08	0.1±0.1	0.05±0.05	0.04±0.04
Lenfosit	1.4±0.7	0.9±0.9	0.9±0.4	0.8±0.4	0.7±0.4	0.7±0.4
Hbg, g/dL	10.1±2.3	9.9±2.1	11.1±2.2	11.6±2.3	11.6±2.7	11.4±2.7
Plt, /uL	168330.0±98042.5	154530.0±98196.3	220000.0±82161.4	224170.0±74192.7	199470.0±64889.8	196210.0±66058.5
Sedim, mm/h	33.3±107	41.0±25.2	41.8±13.4	43.0±12.4	38.0±20.9	37.2±21.4

(*): p<0.05

Tablo 10. IMV ve NIMV Uygulanan Tüm Hastalardaki Çalışılan Biyokimyasal Sonuçlar (ort±SD)

	Toplam (n:80)	IMV (n:40)	NIMV (n:40)
BAL Kortizol, µg/dL	83.8±40.5	83.8±40.5	-
Kortizol 0, µg/dL	22.8±12.6	22.9±8.8	22.6±15.8
Kortizol 30, µg/dL	125.2±85.4	115.0±77.8	135.3±93.2
Kortizol 60, µg/dL	111.1±80.1	87.6±56.9	134.6±93.6
İdrar Kortizol, µg/dl	180.1±151.4	196.5±145.9	163.7±158.8
DHESO4, (µg/dl)	39.4±44.2	141.3±54.8	37.4±31.6
ACTH, pg/ml	26.7±38.5	33.6±409	20.1±20.9
Prokalsitonin, ng/ml	5.2±10.6	7.2±13.4	3.2±6.7
Aldesteron	321.2±177.9	343.0±184.6	299.5±172.9
IL-6, (pg/ml)	84.5±110.5	80.5±87.7	88.4±131.7
CBG	90.9±159.5	49.9±112.9*	131.9±189.5*

(*): p<0.05

Tablo 11. Adrenal Yetmezlik Olan ve Olmayan Hastalarda Çalışılan Biyokimyasal Sonuçlar

	IMV (n:40)		NIMV (n:40)			
	Adrenal Yetmezlik(+)	Adrenal Yetmezlik(-)	Adrenal Yetmezlik(+)		Adrenal Yetmezlik(-)	
	BK<15	BK<15	BK<10	BK<15	BK<10	BK<15
BAL Kortizol, µg/Dl	106.6±4.2	80.8±42.3	-	-	-	-
Kortizol 0, µg/dL	12.5±1.0*	24.8±8.3*	5.8±2.3*	6.6±3.0*	28.3±14.2*	29.5±13.9*
Kortizol 30, µg/dL	82.8±90.9	120.7±77.0	92.4±50.1	87.8±46.2	149.6±101.0	155.7±101.9
Kortizol 60, µg/dL	54.3±22.9	93.4±59.4	73.5±29.1	66.1±31.6*	154.9±99.4	163.9±96.7*
İDRAR Kortizol, µg/dL	246.5±273.6	187.7±124.1	199.4±204.0	175.9±191.3	151.8±147.3	158.5±150.6
DHES04, (µg/dl)	27.1±13.9	43.8±59.2	24.6±17.5	22.8±16.2	41.6±34.4	43.7±34.9
ACTH, pg/ml	31.4±39.1	33.9±42.4	8.5±8.5*	10.4±8.9*	24.0±22.6*	24.3±23.4*
Prokalsitonin, ng/ml	0.6±0.7	8.3±14.3	1.5±2.9	1.3±2.7	3.8±7.5	4.0±7.7
Aldosteron	334.6±193.3	344.5±189.2	427.9±172.4	370.0±209.5	256.6±155.6	269.2±153.4
IL-6, (pg/ml)	97.8±101.9	77.4±88.2	164.4±166.6	137.2±163.3	63.1±113.4	67.5±116.3
CBG	189.5±291.8	25.3±14.5	130.7±94.9	109.9±99.1	132.3±214.9	141.3±220.0

(*): p<0.05

Tablo 12: IMV ve NIMV uygulanan hastalardaki hastalık sebepleri

Hastalıklar	IMV (n:40)	NIMV (n:40)
KOAH	9	25
PNÖMONİ+KOAH	12	9
KKY	10	0
SEPSİS	5	1
ARDS	4	0
ASTİM	0	3
OBEZİTE- HİPOVENTİLASYON	0	2

5.TARTIŞMA

Bu çalışmaya 80 hasta alındı. Mekanik ventilasyon uygulamasına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Her grupta adrenal yetmezlik literatürdeki 3 farklı yõteme göre araştırıldı. Bu çalışmada ACTH stimölasyon testi sonrası 30 ve 60. dakikalardaki kortizol artışı 9 µg/dl altında olan grup 1'e göre 80 hastanın hiçbirinde adrenal yetmezlik tespit edilmedi. Çalışmaya alınan 80 hastadan bazal kortizol değeri 10 µg/dl altında olan 10 hasta tespit edildi. Çalışmaya alınan 80 hastadan bazal kortizol değeri 15 µg/dl altında olan 18 hasta tespit edildi. IMV uygulanan hastaların 6'sında adrenal yetmezlik görüldü (%15). Adrenal yetmezlik gelişen 6 hastanın 4'ü exitus oldu. Mortalite oranı % 66.67'dır. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 34 hastanın 28'i exitus oldu. Mortalite oranı % 82.4'dir. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. NIMV uygulanan 40 hasta bazal kortizol<10 µg/dL olan **grup 2**'ye göre değerlendirildiğinde 10'unda adrenal yetmezlik tespit edildi (%25). Adrenal yetmezlik tespit edilen 10 hastanın 2'si exitus oldu. Mortalite oranı % 20'dir. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 30 hastanın 10'u exitus oldu. Mortalite oranı % 30.3'dür. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. NIMV uygulanan 40 hasta bazal kortizol<15 µg/dL olan **grup 3**'e göre değerlendirildiğinde 12 hastada adrenal yetmezlik tespit edildi (%30). Adrenal yetmezlik tespit edilen 12 hastanın 2'si exitus oldu. Mortalite oranı % 16.67'dir. Adrenal yetmezlik tespit edilmeyen 28 hastanın 10'u exitus oldu. Mortalite oranı % 35.71'dir. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlılık yoktu. Bu çalışmada kritik hastalarda adrenal yetmezliğin önemi, mortalite ve morbidite ile ilişkisi araştırılmıştır.

Kritik hastaların çoğunda HHA eksenin aktivasyonunu yansıtan ve homeostatik adaptasyon sonucu olduğu düşünölen yüksek kortizol düzeyleri vardır. Kritik hastalıkta sağkalım için yeterli kortizol yanıtının gelişmesi esansiyeldir ve yeterli kortizol yanıtı gelişmediğinde AY oluşur. Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda farklı AY sıklıkları rapor edilmiş ve AY'in yarattığı hemodinamik etkilere dikkat çekilmiştir (43,44).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda serum kortizol düzeyinin alt sınırı ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır. Günümüzde AY için yapılan en son tanım, kortizol cevabının (delta kortizol)<9 µg/dl veya random total kortizolün (stress kortizol seviyesi) <10 µg/dl olsa da (45) bu konuda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Marik ve ark. (9) sepsis gibi akut stres durumlarında random total kortizol düzeylerinin >25 µg/dl olması gerektiğini, bu değerdan düşükse adrenal yetmezlik olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Diğer araştırmacılar (46,21) stres altında olmayanlarda bazal kortizol düzeyinin <3µg/dl veya

250 µg ACTH stimölasyon testi sonrası kortizölün <18-20 µg/dl olmasına adrenal yetmezlik olarak tanımlarken, kritik hastalığı olanlarda random kortizöl düzeyinin <15 µg/dl ve/veya kortizöl cevabının <9 µg/dl olmasına adrenal yetmezlik denmiştir (30). Adrenal yetmezlikle ilgili diğör tanımlar, bazal kortizöl düzeyi ne olursa olsun kortizöl cevabının <9 µg/dl olması (26) veya random total kortizöl düzeylerinin hipotansif hastalarda <25 µg/dl, normotansiflerde <20 µg/dl olması (9) gibi farklı tanımlar vardır. Hipoproteinemili hastalarda ise bazal serbest kortizöl düzeyinin <2 µg/dl veya ACTH stimölö edilmiş serbest kortizöl düzeyinin <3.1 µg/dl olmasının en iyi AY tanımı olabileceğı düşünölmüştür (47). Cooper ve ark. (48) septik şok hastaları için bazal kortizölün <15 µg/dl olmasını ve/veya delta kortizölün <9 µg/dl olmasını AY olarak tanımlarken septik şok dışı YBÜ hastalarında bazal kortizölün <15 µg/dl olması ve/veya ACTH stimölasyonu sonrası pik kortizölün <25 µg/dl olması durumunda kortikosteroid yetmezliğı düşünölmesini ve fizyolojik doz steroid verilmesini önermektedirler. Arafah (49) ise random serum total kortizölün >15 µg/dl veya hipoproteinemik hastalarda >9,5 µg/dl olması gerektiğini savunmaktadır. Her iki (Cooper ve Arafah) araştırmacı da 200-300 mg hidrokortizon dozunun aslında tabir edildiğı gibi “düşük doz” olmadığına ve daha düşük dozların faydalı olabileceğine inanmaktadırlar. Bizim çalışmamızda 3 farklı yöntemö göre adrenal yetmezlik değörlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda delta kortizöl <9 µg/dl olan hiçbir hasta tespit edilmedi. Bazal kortizöl değöri <10 µg/dl olan toplam 10 hasta tespit edildi. Bazal kortizöl değöri <15 µg/dl olan 18 hasta tespit edildi.

Rothwell ve ark. (26) septik şoklu hastalar üzerinde yaptığı araştırmada ACTH stimölasyonundan sonra 9 µg/dL’den daha az kortizöl artışı olan hastaların hepsinin öldüğü bildirilmiştir. Ondokuz hasta arasında yaşayan altı hastada artış 9 µg/dL’den daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta düşük bazal kortizöl ve ACTH stimölasyonundan sonraki zayıf bir artış yüksek mortalite ile birlikte dir. Bu vakalar adrenal yetmezlik gibi ele alınmalıdır. Çok yüksek kortizöl değörleri de daha ağır hastalık ve kötü prognozla beraber dir. İyileşen hastalarda kortizöl seviyelerinin uygun artışı ACTH stimölasyonuna normal bir cevapla beraber dir. Ancak ACTH’a düşük kortizöl cevabı ile yüksek mortalite arasındaki ilişkinin kortizöl eksikliğine mi yoksa daha yaygın bir organ yetmezliğine mi bağılı olduğı belli değildir (27,28).

Reinke ve ark. (29) 53 yoğun bakım hastasında CRH stimölasyon testi çalışmışlardır. Kontrol grubuyla CRH uygulanımından sonra bazal ve pik ACTH seviyeleri önemli derecede yüksek olan hastalar karşılaştırılmıştır. Ayrıca ACTH seviyeleri önemli derecede yüksek olup

daha sonra ölen hastalar, yaşayanlarla karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar hastalığın erken safhalarında, kortizolün ACTH sekresyonuna negatif “feed back” etkisinin azaldığını göstermiştir. Bunun glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonlarının değişmesiyle ilgili olabilir. CRH’a abartılı ACTH cevabı vazopressin gibi diğer ACTH sekretojenleri ile ilgili de olabilir (28).

CBG, serum kortizolünü taşıyan bir proteindir. Kortizolu bağlar. İnflamasyon bölgesinde aktive lökositlerden salgılanan elastaz tarafından kortizolden ayrılır. Kritik hastalığın erken fazında CBG düzeyi düşerken, geç fazda CBG düzeyinde artış saptanır. Annane ve ark. (41) AY tanısı için yaptıkları çalışmada random kortizol seviyesi (stres kortizol) $<10 \mu\text{g/dl}$ veya delta kortizolün $<9 \mu\text{g/dl}$ olması durumunda AY düşünülmesi, ACTH stimülasyonu sonrası kortizolün $>44 \mu\text{g/dl}$ veya delta kortizolün $>16,8 \mu\text{g/dl}$ olması durumunda ise AY tanısının dışlanması, bazal kortizol $10-44 \mu\text{g/dl}$ arasında ise veya delta kortizol $9-16,8 \mu\text{g/dl}$ arasında ise adrenal fonksiyonu değerlendirmek için metirapon testi yapılmasını önermektedir. Bu çalışmada CBG düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre sepsisi olan veya olmayan kritik hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IMV uygulanan ve exitus olan hastalarda CBG değeri daha yüksek tespit edildi ($p:0.038$). NIMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen hastalarda CBG değeri düşük, IMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen hastalarda CBG değeri yüksek tespit edildi, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Malerba ve ark. (62) yaptığı çalışmada ACTH testine cevabı olmayan hastalarda erkek sayısının fazla olduğu, ortalama arteriyal basınçların düşük olduğu, daha sık vazoaaktif ajan gereksinimi olduğu ve organ disfonksiyon skorunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, mekanik ventilasyon uygulanan ve adrenal yetmezlik gelişen hastalar arasında cinsiyet farkı tespit edilmedi. Ortalama arteriyal basınçlar ve vazopressör gereksinimi açısından fark saptanmadı. IMV uygulanan hastalarda APACHE II skorunun adrenal yetmezlik grubunda daha düşük olduğu saptandı ($p:0.034$).

Huang ve ark. (61) yaptığı çalışmada solunum yetmezliğinde olan hastalarda adrenal yetmezliğin tanınmasıyla stres dozunda verilecek kortikosteroid replasmanının weaning başarısını arttırdığı ve weaning süresini kısalttığı, adrenal yetmezliği olmayan grupta %88.4, adrenal yetmezliği olan ve steroid tedavisi alan grupta %91.4 ve adrenal yetmezliği olan ve plasebo alan grupta %68.6 oranında weaning başarısı olduğu görülmüştür. Serum kortizol düzeyi $25 \mu\text{g/dl}$ olan hastalar yeterli adrenal rezervi olan hastalar grubunda değerlendirilmiş ve hastaların weaning kriterlerini karşıladıkları gün alınan serumlarında bakılan kortizol

düzeyi ortalama 38.3 (20.8) µg/dl olarak saptanmıştır. Adrenal yetmezliği olan ve steroid tedavisi alan grupla (serum kortizol düzeyi ortalama 13.7 (6) µg/dl) yeterli adrenal rezervi olan grup weaning başarısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı, plasebo alan grupla (serum kortizol düzeyi ortalama 17 (5) µg/dl) bu iki grup karşılaştırıldığında ise aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, 40 mekanik ventilasyon uygulanan hastada adrenal yetmezlik araştırıldı. Adrenal yetmezlik olan ve olmayan hastalar arasında weaning başarısı ve süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda daha az AY tespit edildi. Bunun sebebi olarak NIMV uygulanan hastalarda KOAH oranının daha fazla olduğu ve bu hastalarda steroid gereksinimi olması nedeniyle AY oranının daha fazla görüldüğü düşünüldü.

Loisa ve ark. (63) yaptığı çalışmaya 40 şiddetli sepsisi olan hasta alınmış ve ACTH testi sonrası relatif adrenal yetmezliği olan hastalarda mortalite hafif yüksek bulunmuş fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış. APACHE II skoru anlamlı olarak yüksek ve CRP anlamlı olarak düşük bulunmuş. ACTH açısından istatistiksel fark bulunamamış. Adrenal yetmezlikli hastalarda yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise, adrenal yetmezlik tespit edilen entübe hastalarda APACHE II skoru anlamlı olarak düşük tespit edilirken (p:0.034) NIMV uygulanan ve adrenal yetmezlik gelişen hastalarda ACTH düzeyi anlamlı olarak düşük tespit edildi(p:0.05). Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. IMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen hastalarda mortalite oranı % 66.67, adrenal yetmezlik gelişmeyen hastalarda mortalite oranı % 82.4; NIMV grubunda adrenal yetmezlik gelişen hastalardaki mortalite oranı % 20, adrenal yetmezlik gelişmeyen hastalardaki mortalite oranı % 30.3 olup her iki grupta da mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sepsisli hastalarda IL-6 ile ACTH düzeyi arasında pozitif, kortizol düzeyi ile de negatif korelasyon rapor edilmiştir (56). Travmalı kritik hastalarda düşük doz ACTH uyarısına yanıtız olgularda uygun yanıt verenlere göre daha yüksek IL-6 düzeyi gösterilmiştir (57). Dimopoulou ve ark. 37 kritik hastalığı olan erişkin olguda yaşayanlara oranla ölen olgularda daha yüksek ACTH düzeyi, uzamış kortizol yüksekliği ve eşlik eden yüksek IL-6 düzeyi rapor etmiştir (58). Kwon ve ark. (59) yaptığı çalışmada adrenal yetmezlik grubunda IL-6 değeri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş, IL-6 ile bazal kortizol ve ACTH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Dimopoulou ve ark. (60) yaptığı çalışmaya 43 sepsisi olmayan hasta alınmış. ACTH testine cevap vermeyen hastalarda IL-6 düzeyi anlamlı olarak

yüksek bulunurken, 2 grup arasında mortalite oranı açısından istatistiksel fark bulunamamış. Bizim çalışmamızda da bu çalışmadakine benzer şekilde NIMV ve IMV gruplarında adrenal yetmezlik gelişen hastalarda IL-6 düzeyi yüksek tespit edildi ancak bu yükseklik iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. IL-6 ile aldosteron arasında pozitif korelasyon bulundu, ancak bu korelasyon ACTH arasında bulunamadı.

Adrenal androjen olan DHEA ve DHEAS vücutta en fazla bulunan ve ileri yaşla birlikte azalan steroid hormonlardır. Adrenaller hem DHEA hem de DHEAS'ı sekrete ederler, fakat sadece DHEA biyolojik aktiftir, seks steroidlerinin oluşumuna aracılık eder. DHEA ve DHEAS'ın TNF- α ekspresyonunu azaltmak, IL-10 düzeyini artırmak ve T hücre fonksiyonlarını iyileştirmek gibi immünmodülatör etkileri vardır. Kritik ağır hastalıklar sırasında serum kortizolü artarken adrenal androjen seviyelerinin hızla düştüğü gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde kortizol çalışılmakla birlikte ayrıca adrenal yetmezlik göstergesi olabilen DHEAS, CBG, IL-6 ve aldosteron çalışıldı. Bu konu ile ilgili literatürde az bilgiye rastlanılmıştır. Schuld ve ark. (50) sağlıklı 17 gönüllüye farklı dozlarda endotoksin vererek serum kortizol, ACTH ve DHEA, DHEAS düzeyleri incelenmiş, DHEAS'ın ilk 6 saatte değişmediği, 6-12 saat sonra belirgin azaldığı, ACTH ve DHEA'nın ilk 6 saatte belirgin artıp, daha sonra normale döndüğü gösterilmiştir. Marx ve ark. (51) 30 ağır sepsisli hastayla yaptığı çalışmada erken ve geç sepsiste ölenler ve yaşayanlar arasında DHEA, DHEAS, ACTH, kortizol değişiklikleri incelenmiştir. Kortizol seviyeleri yaşayanlarda erken sepsiste yüksek, geç sepsiste düşük iken, ölenlerde erken ve geç sepsiste devamlı düşük idi. DHEAS seviyeleri yaşayanlarda erken sepsis döneminde normal, geç sepsis döneminde düşük iken ölenlerde erken ve geç dönemde DHEAS seviyeleri oldukça düşük idi. DHEAS seviyelerinin ölenlerde yaşayanlara göre daha düşük olduğu, ACTH düzeyi için ölenler ve yaşayanlar arasında fark olmadığı, DHEAS/ kortizol oranının zaman ilerledikçe belirgin azaldığı, yani üretimin kortizole doğru kaydığı ortaya konmuştur. Beishuizen ve ark. (52) DHEAS'ın HHA aksın hipofonksiyonunu göstermede glukokortikoidlerden daha değerli olabileceğine ve prognostik bir marker ve tükenmiş adrenal rezervin bir göstergesi olabileceğine işaret etmiştir. Yaptıkları çalışmada septik şoklu hastalarda travmalı ve sağlıklı bireylere göre aşırı düşük DHEAS seviyeleri tespit etmiş, aynı zamanda septik şok nedeniyle ölenlerde yaşayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Dimopoulou ve ark. (53) yaptığı başka bir çalışmaya 203 hasta alınmış, ölen hastaların daha yaşlı, daha yüksek SOFA ve APACHE II skoruna ve düşük DHEAS düzeyine sahip oldukları gösterilmiş. APACHE II skoru ile bazal kortizol arasında pozitif, DHEAS ile negatif

korelasyon gösterilmiştir. ACTH ile bazal kortizol arasında pozitif korelasyon gösterilmiş, ACTH değeri ölen hastalarda daha düşük tespit edilmiş fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bizim çalışmamızda ise, NIMV uygulanan grupta ölen hastalarda yaşayanlara göre bazal kortizol, prokalsitonin ve IMV ihtiyacı anlamlı olarak yüksek tespit edilirken IMV uygulanan grupta ölen hastalarda yaşayanlara göre CBG değeri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. IMV ve NIMV uygulanan gruplardaki tüm hastalarda ACTH ölenlerde daha düşük tespit edildi ve NIMV grubunda ölenlerde DHEAS yüksek, IMV grubunda ölenlerde ise DHEAS daha düşük tespit edildi, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Schroeder ve ark. (54) 20 ağır sepsisli hastanın ACTH ve kortizol seviyelerini izlemişler, ölen ve yaşayan hastalarda ACTH açısından fark bulamazken, kortizol seviyelerini yaşayanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadaki gibi ölen ve yaşayan hastalarda ACTH açısından fark bulunmadı, ancak çalışmaya zıt olarak kortizol seviyeleri ölenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bunun sebebi çalışmamızda KOAH hastalarının daha fazla olması ve sepsisli hastaların sayısının daha az olması olabilir.

Schein ve ark. (55) erişkin septik şoklu 37 olguda kortizol düzeylerinde artış olduğunu ama bu artışın değişken olduğunu rapor etmişlerdir. Değişkenliğin sebebi olarak; infeksiyon tipi, şok süresinin uzunluğu, kan basıncı ve örnek alım zamanındaki farklılıkların etken olabileceğini düşünmüşlerdir.

Rydvall ve ark. (64) yaptığı çalışmaya 55 hasta alınmış. Bu hastaların 45'ine mekanik ventilasyon uygulanmış. 21'inde sepsis tespit edilmiş. 34 hastada 24 saatlik idrarda kortizol atılımı ölçülmüş. Bazal kortizol ile idrar kortizol konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış. 24 saatlik idrar kortizolü ile 24 saatlik idrar volümü arasında korelasyon saptanmamış. Bazal kortizol ile idrar kortizolü arasındaki korelasyonun sebebi olarak hepatik klerensin azalması sonucu kortizol sekresyonunun artışı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da 24 saatlik idrar kortizolü ile 60. dakika kortizolü ve DHEAS arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu çalışmadakine benzer olarak 24 saatlik idrar kortizolü ve 24 saatlik idrar volümü arasında korelasyon saptanmadı. IMV ve NIMV grubundaki adrenal yetmezlikli hastalarda 24 saatlik idrar kortizolü daha yüksek tespit edildi, ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde kritik hastalığı olan adrenal yetmezlikli hastalarda BAL'da kortizol düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda IMV uygulanan 40 hastada BAL kortizol düzeyi çalışıldı. Adrenal yetmezlik gelişen IMV uygulanan tüm hastalarda BAL kortizol düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik her iki grupta da anlamlı olarak tespit edilmemiştir. BAL kortizolü ile prokalsitonin, aldosteron ve 24 saatlik toplam alınan sıvı miktarı arasında negatif korelasyon saptandı.

Kritik hastalığın akut ve kronik fazında nöroendokrin stresin farklı olduğu, akut ve ağır stres halinde ön hipofiz hormonlarının dolaşıma salındığı, fakat periferde anabolik hedef organ hormonlarının inaktivasyonunun söz konusu olduğu artık bilinmektedir. Bu durumun faydalı ve adaptif bir değişiklik olduğu düşünülmektedir.

Çok farklı tanımlamalar olmasına rağmen hala ağır sepsis ve diğer ağır stres durumlarında HPA eksenin uygun yanıtını gösteren optimal ACTH ve kortizol konsantrasyonları henüz yeterince net değildir. Bu nedenle klinisyenler kritik hastalarda biyokimyasal değerler yanında klinik yaşamsal fonksiyon ve bulgulara dikkat etmelidir.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcılar mevcuttu. Bunlardan birisi çalışmaya alınan hastaların giriş APACHE II skorları ve giriş mortalite oranları yüksekti. Ayrıca hastaların yaş ortalamaları ve ek hastalık sayıları da yüksekti. Bu gruplar açısından daha homojen hastaların seçilmesi çalışma açısından daha uygun olabilirdi. Diğer kısıtlayıcı çalışmaya alınan hasta sayımızın azlığıdır. Daha geniş gruplarında yapılacak çalışma daha fazla bilgi verebilirdi.

Sonuç olarak bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen, IMV ve NIMV uygulanan hastalarda kritik hastalığın yarattığı ağır stresle oluşan adrenal yetmezlik, önemi, zamanı, bu durumun prognostik değeri, mortalitenin serum kortizol düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda bu dönemlerde rutin olarak adrenal fonksiyonların değerlendirmesi yapılmamaktadır. Kritik hastalarda AY oranı değişken olmakla birlikte sıklıktır. Bu olgularda hipotalamo-hipofizo adrenal eksen denetlenmeli, erken dönemde glukokortikoid replasmanı açısından değerlendirilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde adrenal fonksiyonlar ve bunun mortalite ve diğer prognostik değerlere olan etkileri ile ilgili daha geniş çaplı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Van Den Berghe G: Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol*, 143(1): 1-13, 2000.
2. Karagüzel G, Akçurin S, Bircan İ: Kritik Hastalıklarda Endokrin Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 14: 178-183, 2005.
3. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16: 179-92
4. Teasdale G, Jennett B. Assesment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*, 1974; 9:672-676.
5. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, ve ark: APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, ve ark: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818.)
7. Zaloga GP, Bhatt B, Marik P: Critical illness and systemic inflammation. In Becker KL (Ed.): *Principles and practice of Endocrinology and metabolism*, Philadelphia, WB Saunders, 3rd ed. 2001, pp 2068-2075
8. Annane D, Sebille V, Troche G: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 283(8): 1038–1045, 2000.
9. Marik PE and Zaloga GP: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old paradigm. *Chest*, 122(5): 1784–1796, 2002.
10. Jenkins RC, Ross RJM. The endocrinology of the critically ill. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1996; 3:138-145
11. Van der Poll T, van Zee K, Endert E, Coyle SM, Stiles DM: Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(4): 1341-1346, 1995.
12. Xu F, Yang X, Lu Z, Kuang F: Evaluation of glucose metabolic disorder: insulin resistance and insulin receptors in critically ill children. *Chin Med J*, 109(10): 807-809, 1996.

13. Katz MS, Gutierrez GE, Mundy GR, Hymer TK, Caulfield MP, McKee RL: Tumor necrosis factor and interleukin 1 inhibit parathyroid hormone-responsive adenylate cyclase in clonal osteoblast-like cells by down-regulating parathyroid hormone receptors. *J Cell Physiol.* 153(1): 206–213, 1992.
14. Arlt W, Hammer F, Sanning P, Butcher SK, Lord JM: Dissociation of serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in septic shock. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7):2548–2554, 2006.
15. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G: Procalcitonin: A marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*, 28(9): 1203-1204, 2002.
16. Erdoğan G: Koloğlu Temel ve Klinik Endokrinoloji. İkinci baskı. Nobel Tıp yayınları, Ankara, 2005, s.525-544.
17. White PC: Adrenal insufficiency. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BE (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders, 18th ed. 2008, pp 2355-2360.
18. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH: Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*, 337(18): 1285-1292, 1997.
19. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA*, 274(12): 968-974, 1995.
20. Maxime V, Annane D, Siami S. Metabolism modulators in sepsis: The abnormal pituitary response *Crit Care Med* 2007;35(suppl):596-601
21. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93
22. Johnson KL, Renn C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critically ill. *AACN Clinical issues* 2006;17:39-49
23. Tyrrell JB, Baxter JD. Disorders of the adrenal cortex. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia 1989, pp 1271-1291.
24. Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62 laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:923-931.

25. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985; 79:679.
26. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337:582-583.
27. Kelestimur F. Sepsiste adrenal fonksiyonlar. Willke A, Ünal S, Doganay M(ed'ler). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Ürgüp 1994, ss 34-37.
28. Jenkins RC, Ross RJM. The endocrinology of the critically ill. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1996;3:138-145. Lilly MP, Gann DS.
29. Reincke M, Allolio B, Würth G, Winkelmann W (1993) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: Response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:151–156
30. Cooper MS and Stewart PM: Corticosteroids insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*, 348(8): 727-734, 2003.
31. Murphy BE. Urinary free cortisol determinations: What they measure. *Endocrinologist*. 2002; 12: 143–150.
32. White PC: Adrenal insufficiency. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BE (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders, 18th ed. 2008, pp 2355-2360.
33. Marik PE and Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 31(1): 141-145, 2003.
34. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*, 80(1): 51–55, 1999.
35. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T et al: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*, 98(3): 266–271, 1995.
36. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, Hofer M, Lehmann LE, von Spiegel T, et al: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med*, 29(2): 310-316, 2001
37. Bayraktar M: Akut Adrenal Yetmezlik. 8. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

38. Burry LD and Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother*, 38(3): 464–472, 2004.
39. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*, 358(2): 111-124, 2008.
40. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 136(5 Suppl): e28, 2009.
41. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe Sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1319-1326
42. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
43. Baldwin WA and Allo M: Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg*, 128(6): 673–676, 1993.
44. Quiney NF and Durkin MA: Adrenocortical failure in intensive care. *BMJ*, 310(6989): 1253-1254, 1995.
45. Marik P.E, Pastores S.M, Annane D. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949
46. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-1212.
47. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Eng J Med* 2004;350:1629-38
48. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critically illness. *J Intensive Care Med* 2007;22:348-362
49. Arafah BM. Review: Hypothalamic-pituitary-adrenal function during Critical illness: Limitations of current assesment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3725-3745

50. Schuld A, Mullington J, Friess E. Changes in DHEA, DHEAS plasma levels during experimental endotoxemia in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4624-29
51. Marx C, Petros S, Bornstein S.R. Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: Diverse time course of DHEA, DHEAS and cortisol. *Crit Care Med* 2003;31:1382-1388
52. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Decreased levels of DHEAS in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve?. *Critical Care* 2002;6:434-438
53. Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness. *Intensive Care Med* 2007; 33:2116-2121
54. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-316
55. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K: A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*, 22(9): 894-899, 1996.
56. De Kleijn ED, Joosten KF, van Rijn B, Westerterp M, De Groot R: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*, 21(4): 330-336, 2002.
57. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al: Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 33(12): 2737-2743, 2005.
58. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, Dafni U, et al: The low-dose corticotropin stimulation test in acute traumatic and non-traumatic brain injury: incidence of hypo-responsiveness and relationship to outcome. *Intensive Care Med*, 30(6): 1216-1219, 2004.
59. Kwon Y, Suh G, Jeon K: Serum cytokines and critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Intensive Care Med*, 36:1845-1851, 2010.

60. Dimopoulou I, Ilias I, Roussou P: Adrenal function in non-septic long-stay critically ill patients: evaluation with the low-dose (1 µg) corticotropin stimulation test. *Intensive Care Med*, 28:1168–1171, 2002.
61. Huang CJ, Lin HC. Association between adrenal insufficiency and ventilatory weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 173:276-280, 2006.
62. Malerba G, Girard F, Cravoisy et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 31:388-392, 2005.
63. Loisa P, Rinne T, Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anesthesiol Scand*, 46:154-151, 2002
64. Rydvall A, Brandström A, Banga R. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med*, 26:545-551, 2000.