



Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

Kritik Hastalığı Olanlarda Serum Serbest Kortizol Düzeyleri

Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients.

Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM.

N Engl J Med 2004;350:1629-38.

Kritik hastalığı olanlarda steroid sekresyonunun arttığı, buna bağlı olarak da serum total kortizol düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. Total kortizol düzeyi, serbest ve proteine bağlı kortizol düzeylerinin toplamına eşittir. Fizyolojik etkiden ise serbest kortizol sorumludur. Serum kortizolünün %90'ı proteine bağlı olduğu için, serum protein düzeylerindeki değişikliklerden total kortizol ölçümleri etkilenir. Kritik hastalığı olanların yaklaşık %30-40'ında hipoalbuminemi bulunduğu bildirilmektedir. Sepsis, ağır travma ya da majör cerrahi müdahale geçiren hastalarda serum kortikosteroid bağlayan globulin düzeylerinin düştüğü ve total kortizol düzeylerinin de negatif yönde etkilendiği bilinmektedir. Bu gibi durumlarda bir düzeltme faktörü kullanarak serbest kortizol indeksi hesaplanması önerilmektedir (total kortizol/kortikosteroid bağlayan globulin). Fakat bu durumda da sıklıkla globulin düzeyi düşmesi ile birlikte olan hipoalbumineminin dikkate alınmaması bir eksiklik olarak göze çarpmak-

tadır. Çünkü serum kortizolünün %20'si albümine bağlı olarak bulunmaktadır^[1].

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; teorik olarak yaşamlarını tehdit eden hastalıkları nedeniyle steroid sentezlerinin maksimum düzeyde olduğu varsayılan kritik hastalığı olan hastalarda, kortizol bağlayan protein düzeyindeki azalmanın total ve serbest kortizol düzeylerine etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM

Çalışma Şekli

Çalışma tek merkezde prospektif, kontrollü olarak yapılmıştır.

Hasta Alınma ve Alınmama Kriterleri

“Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) III” değerleri 15'den yüksek olan ve farklı hastalıkları nedeniyle medikal, cerrahi ya da koroner yoğun bakım ünitelerinde yatan 60 hasta ile serviste ya-

Çeviren ve Yorumlayan: Doç. Dr. Sait KARAKURT

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İSTANBUL

tan altı hasta çalışmaya alınmıştır. Anamnezlerinde hipofiz, hipotalamus, adrenal ve karaciğer hastalığı olanlar, son bir yıl içinde steroid ya da östrojen kullananlar, son altı ay içinde steroid sentezini bozduğu bilinen ilaçları (ketokonazol...) kullananlar, hamile olanlar, emzirenler çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların Gruplara Ayrılması

Altmışaltı hastadan 36'sı hipoalbuminemili grubu (albumin < 2.5 g/dL) (grup I), 30'u albumin düzeyleri normal olan grubu oluştururken (grup II), benzer yaş ve cinsiyette 33 sağlıklı kişi de kontrol grubunu oluşturmuştur (Tablo 1).

Hipoalbuminemili hasta grubunda 11 sepsis, 10 kardiyovasküler hastalık, dokuz postoperatif komplikasyon, altı solunum sıkıntısı olan hasta bulunurken, albumin düzeyi %2.5 g/dL'nin üzerinde olan grupta ise yedi sepsis, 13 kardiyovasküler hastalık, altı postoperatif komplikasyon ve dört solunum sıkıntısı olan hasta bulunmaktadır.

Ölçümler

Bazal ACTH (immünoradyometrik yöntemle), total kortizol (standart radyoimmünassay ile), serbest kortizol, serum aldosteron ve kortizol bağlayan globulin (radyoimmünassay ile) düzeyleri ölçülmüştür. Total kortizol düzeyinin üst sınırı 18.5 µg/dL kabul edilmiştir. ACTH stimülasyon testi 250 µg ACTH ile saat 14:00-16:00 arasında tüm hastalara ve kontrol grubundakilere yapılmıştır. Otuz ve 60 dakika sonra serum total kortizol, serbest kortizol, aldosteron düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR

Hastalar ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Sağlıklı kontroller hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha gençtirler (p= 0.01).

Hipoalbuminemili hastalarda (grup I), albumin düzeyleri normal olanlara (grup II) göre bazal ve ACTH uyarısı sonrasında ölçülen total kortizol düzeyleri anlamlı derecede daha düşüktür (p< 0.001). Fakat bazal serbest kortizol düzeylerinin iki hasta grubunda benzer düzeylerde olduğu (5.1 ± 4.1 µg/dL, 5.2 ± 3.5 µg/dL) ve kontrol grubu (0.6 ± 0.3 µg/dL) ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (p< 0.001) (Tablo 2).

ACTH uyarısı sonrasında serum total kortizol düzeyleri subnormal olan 14 hastanın tümünde hipoalbuminemi saptanmıştır.

Tüm hastalarda ise bazal ve ACTH uyarısı sonrasında ölçülen serum serbest kortizol düzeyleri normalin üst sınırında ya da yüksek olarak bulunmuştur.

Bazal ve ACTH uyarısından sonra bakılan aldosteron düzeyleri her iki hasta grubunda da normal bulunmuştur.

Sepsisli 18 hastadan oluşan alt grubun, diğer hastalardan oluşturulan grupla yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

YORUM

Bu çalışmadan elde edilen veriler, kritik hastalığı olanlarda plazma ACTH düzeyinin

Tablo 1. Hastalar ve kontrol grubunun özellikleri.

Özellikler	Grup I (n= 36)	Grup II (n= 30)	Kontrol grubu (n= 33)	p (hasta ve kontrol)	p (grup I ve II)
Yaş (yıl)	65.2 ± 14.2	66.9 ± 10.9	54.6 ± 16.6	0.01	
Plazma ACTH (ng/L)	38.7 ± 12.9	37.8 ± 18.8	24.9 ± 9.8	< 0.001	
Kortikosteroid bağlayan globulin (mg/L)	17.7 ± 5.9	21.4 ± 6.8	26.0 ± 3.8	< 0.001	0.03
Serum albumin (g/dL)	1.9 ± 0.3	3.1 ± 0.4	3.9 ± 0.3	< 0.001	< 0.001
Total serum protein (g/dL)	4.7 ± 0.8	6.0 ± 1.0	6.8 ± 0.3	< 0.001	0.01
Hastanede yatış süresi (gün)	21.2 ± 16.2	6.4 ± 5.6	-		0.01
APACHE III	41.6 ± 15.8	40.6 ± 21.4	-		
Ölen hasta/yaşayan hasta	12/24	7/23	-		
Ortalama kan basıncı (mmHg)	78 ± 9	81 ± 11	82 ± 5		

APACHE: "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation".

Tablo 2. Bazal ve ACTH sonrası total ve serbest kortizol düzeyleri.

Değişkenler	Grup I (n= 36)	Grup II (n= 30)	Kontrol (n= 33)
• Total kortizol			
Bazal (µg/dL)	15.8 ± 7.4 ^{*,■,φ}	22.6 ± 8.9 ^{φ,■}	8.6 ± 4.2
Aralık*	5.3-35.4	9.6-54	3.8-23.7
Medyan*	13.3	21.5	7.9
ACTH sonrası (µg/dL)	23.4 ± 9.5 ^{φ,‡}	34.4 ± 10.3 ^{*,**}	27.8 ± 5.3
Aralık*	10.0-50.2	20.0-59.8	19.1-43.3
Medyan*	21.2	31.6	27.2
ACTH sonrası yanıtız (no/%)	14/%39	0/%0	0/%0
• Serbest kortizol			
Bazal (µg/dL)	5.1 ± 4.1 ^{*,■,ξ}	5.2 ± 3.5 ^{*,■}	0.6 ± 0.3
Aralık*	1.3-12.8	1.5-13.0	0.2-1.4
Medyan*	4.0	4.7	0.6
ACTH sonrası (µg/dL)	9.3 ± 6.3 ^{*,■,ξ}	10.1 ± 5.9 ^{*,■}	2.8 ± 0.7
Aralık*	3.1-29.4	4.0-29.1	1.9-4.5
Medyan*	8.6	9.2	2.7
Total kortizolün %'si			
Bazal*	31.1 ± 14.4 ^{*,■,λ}	22.6 ± 10.2 ^{*,■}	8.0 ± 2.1
ACTH sonrası*	38.6 ± 18.9 ^{*,■,‡‡}	29.5 ± 11.2 ^{*,■}	10.1 ± 2.0

*: p< 0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

■: Boferoni düzeltmesinden sonra anlamlı.

φ: p< 0.001, hasta grupları arasında.

‡: p= 0.006, hasta grupları arasında.

** : p= 0.005, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

ξ: p> 0.05, hasta grupları arasında.

λ: p= 0.02, grup II ve kontrol grubu arasında.

‡‡: p= 0.02 grup II ve kontrol grubu arasında.

arttığını, total kortizol düzeyinde iki-üç kat, serbest kortizol düzeyinde ise yedi-on kat artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu artışın hastalığa spesifik değil de hastalığın ciddiliğine paralel olduğu belirtilmektedir. Serum serbest kortizol düzeyleri, serum albumin düzeyindeki değişikliklerden de etkilenmemektedir. Mineralokortikoid düzeyleri serum protein düzey değişikliklerinden etkilenmemektedir.

Hipoproteinemisi olan kritik hastalarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi adrenal fonksiyonun daha doğru değerlendirilmesini sağladığı gibi, gereksiz steroid tedavisini de engelleyebilir.

Akut adrenal yetersizlik, nadir bir şok nedenidir. Sıvı ve vazopressör tedavisine kardiyojenik ve septik şokun tersine iyi yanıt alınmaz. Sıklıkla primer adrenal korteks hastalığı

olanlarda ya da fizyolojik dozun üzerinde steroid kullananlarda görülür. Bu durumda adrenal fonksiyon hakkında bilgi verecek en iyi tek yöntem ACTH uyarısına alınacak yanıtı saptamaktır.

Kritik hastalığı olanlarda adrenokortikal yanıtın normal olduğunu saptamak önemlidir. Bu hastalarda adrenal glikokortikoid salınımlında önemli artışlar olmasına rağmen, bazı hastalarda rölatif adrenal yetersizlik bulunabilir. Rölatif adrenal yetersizliği bulunan hastalarda inflamatuvar yanıt kontrol altına alınmayabilir^[2].

ACTH uyarısı (250 µg ACTH'den 30 ve 60 dakika sonra) sonrasında total kortizol düzeyinin 20 µg/dL'den küçük olması ya da 9 µg/dL'den fazla artmaması rölatif adrenal yetersizlik tanısını koydurmaktadır^[1,2]. Serbest kortizol için

bir sınır verecek geniş çalışmalar olmamakla birlikte, bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre yazarlar 2 µg/dL'nin bir sınır olarak alınabileceğini ve bu değer altında rölatif adrenal yetersizlikten söz edilebileceğini belirtmektedirler.

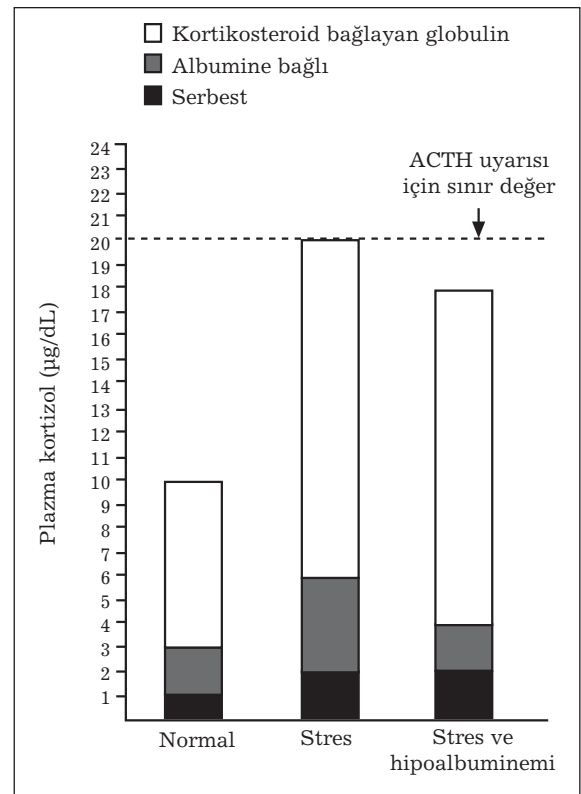
Kan kortizol düzeyinden bağımsız olarak doku düzeyinde steroid direncinin de olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Fakat bu tanıyı koymak zordur. Mutasyon nedeniyle steroid reseptörlerinde değişiklik oluşan ve bu nedenle steroid rezistansı gelişen bir grup hasta vardır. Bu hastalarda ACTH ve kortizol düzeyleri çok yüksektir. Böbrek üstü bezi hipertrofiye olmuştur. Bu hastaların çoğu normal yaşam sürerler. Bu kişilerin yoğun bakım ünitesine yatmalarını gerektirecek hastalıkları sırasında da benzer klinik gidişin olabileceği öngörülebilir. Burada önemli olan, kliniğin ciddiliğine paralel bir kortizol artışının olup olmadığının araştırılmasıdır. APACHE gibi skorlama yöntemleri bu konuda yardımcı olabilir. Serbest kortizol ile klinik ağırlık arasındaki ilişkinin doğru olarak konulması için ise çok sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır^[1,3].

Gereksiz steroid verilmesi ise antianabolik etki nedeniyle yeni protein sentezini önleyerek, bağımsızlığı zayıflatarak, insülinin etkisini bozarak, kalsiyum kaybına neden olarak istenmeyen komplikasyonların gelişmesine sebep olabilir. Özellikle yatağa bağımlı bir hastada bu yan etkiler klinik gidişte hızlı kötüleşmeye neden olabilir^[1].

Septik şoklu hastalara bir hafta süreyle günde 200 mg hidrokortizon (IV bolus) ve 50 µg 9-alfa fludrokortizon (oral) verildiğinde, tüm hastalarda 28 günlük mortalitede azalma (%55'e karşın plasebo grubunda %61, p< 0.03) saptanmıştır. Rölatif adrenal yetersizliği olmayanlarda ise 28 günlük ölüm oranı, steroid verilenlerde artmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (%61, %53, p= 0.81). Rölatif adrenal yetersizliği olanlarda ise 28 günlük mortalite anlamlı derecede azalmıştır (%57, %40, p< 0.01). Bu çalışma, septik şoklu hastalara belirtilen dozlarda steroid verildiğinde mortalitenin azaldığını göstermekle birlikte, rölatif adrenal yetersizliği olmayanlarda anlamlı düzeye ulaşmasa da mortalitede artış eğilimi gözlenmiştir. Bu çalışmada, hastaların se-

rum proteinleri ile ilgili veri yayında bildirilmemiş ve total kortizol düzeyleri dikkate alınmıştır. Ayrıca, vazopressör tedaviye yanıt da steroid alan grupta daha iyi olmuştur. Steroid alan grupta 28 günde hastaların %57'sinde, plasebo grubunda ise %40'ında vazopressör tedavi kesilebilmiştir (p< 0.01)^[4].

Kortizolün yaklaşık %10'u serbest olarak bulunur, başka bir deyişle biyolojik olarak aktif haldedir. Kortizolün %20'si albumine zayıf olarak bağliken, %70'i de kortizol bağlayan globuline sıkı bir şekilde bağlidir. Plazma kortizol düzeyi 15-18 µg/dL arasındayken, kortizol bağlayan globulin tamamen doymuş halde bulunur. Stres halinde; serbest, bağli ve sonuç olarak da total kortizol düzeylerinde iki kata varan artış olur. Stres ve hipoalbumineminin birlikte olduğu durumlarda ise total kortizol düzeyi düşebilir, fakat sürrenal fonksiyonu yeterliyse serbest kortizol düzeyi artmış halde kalır. ACTH uyarısına da benzer yanıt alınır (Şekil 1)^[1].



Şekil 1. Normal kişide, stresli kişide ve hem stres hem de hipoalbuminemi varlığında plazma kortizol düzeyleri.

KAYNAKLAR

1. Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:1601-2.
2. Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid treatments in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
3. Chrousos GP, Detera-Wadleigh S, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993;119:1113-24.
4. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.