



Kritik Hastada Adrenal Yetmezlik

Murat SUNGUR*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, KAYSERİ

Adrenal Insufficiency in the Critically-ill Patient

Key Words: Adrenal, Insufficiency, Intensive care, Critical care.

Anahtar Kelimeler: Adrenal, Yetmezlik, Yoğun bakım.

Akut hastalık durumunda ilk metabolik yanıt vital organlara yeterli desteği sağlayabilmek amacıyla katabolizmanın azaltılmasıdır. Bu yanıt kısmen endokrin sistem tarafından oluşturulur. Kritik hastalık ve cerrahi müdahalelerde hipotalamik-pituiter-adrenal aks (HPA)'da aktivasyon olur. Bu durumlarda serum kortikotropin ve kortizol seviyeleri belirgin olarak artar. Adrenal bezden kortizol salınımı hipofizden salınan kortikotropin ile kontrol edilir. Hipofiz de hipotalamus tarafından kontrol edilir (Şekil 1). Hem kortikotropin "releasing" hormon hem de kortikotropin kortizolün negatif "feedback" etkisi ile kontrol edilir. Adrenal bezden salınan kortizol kortikosteroid "binding" proteine bağlanır ve %10'dan az bir kısmı serbest olarak dokularda kortizol etkisini

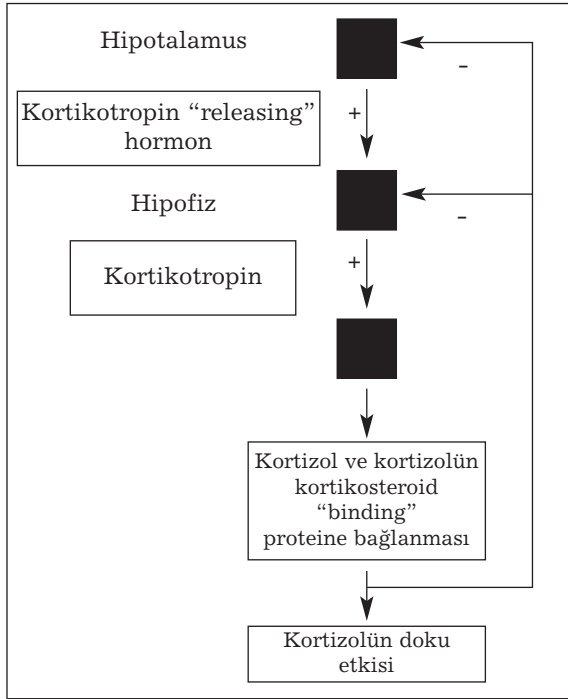
gösterir. Kortizolün damar tonusu, damar geçirgenliği, endotelial bütünlük ve total vücut sıvısının vasküler kompartımandaki volümü üzerine direkt etkisi vardır^[1-3]. Adrenalektomi yapılan hayvanlarda hipovolemik şok olurken, bu durum dışarıdan kortizol verilmesi ile düzeltilebilir^[4,5]. İnsanlardaki adrenal yetmezlikte hem hipovolemik şok hem de hiperdinamik şok oluşabildiği bildirilmiştir^[6,7]. Bu farklılıklar muhtemelen hastanın oluşan klinik tablosu için yapılan volüm resüsitasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Önemli olan nokta adrenal yetmezlik tablosunun hipovolemik şok ve sepsis şoku taklit edebildiği ve bu hastaların ayırıcı tanısında adrenal yetmezliğin düşünülmesi gerektiğidir^[6].

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Murat SUNGUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, 38039, KAYSERİ
e-mail: msungur@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 23.12.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 30.12.2003



Şekil 1. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks.

Adrenal yetmezlik üç şekilde görülür:

1. Kronik primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı): En sık nedenleri otoimmün hasar (%70-80), tüberküloz (%20), adrenal kanama, adrenal metastazlar ve AIDS'de sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonudur.

2. Kronik sekonder adrenal yetmezlik: Adrenal korteksi uyaracak kadar ACTH üretilememesi durumunda görülür. En sık nedeni ekzojen steroid tedavisi olmakla birlikte hipopituitarizmde de görülebilir.

3. Akut adrenal kriz: Kronik adrenal yetersizliği olan hastalarda akut stres durumunda artan kortizol gereksinimi nedeniyle veya adrenal kanama ve hipofiz apopleksisinde de görülebilir.

Akut hastalık sırasında dışarıdan verilen kortizole normal yanıt devam etmektedir^[8,9]. Akut stres altında kortikosteroid "binding" globulin hızla azalır ve serbest kortizol miktarında artış olur^[10]. Birçok kaynakta strese kortizol yanıtı olduğunda dolaşımdaki kortizol seviyesinin 18-20 µg/dL üzerine çıktığı söylenmekle birlikte bu seviye dışarıdan verilen yüksek doz (250 µg) ACTH ile veya insüline hipoglisemi yanıtı ile oluşturulan seviyeden başka birşey değildir. Oysa hipogliseminin seviyesi derinleştikçe kortizol miktarında artış olur. Öyleyse oluşan stresin büyüklüğü ile kortizol seviyelerinde daha ileri artışlar beklemek gere-

kir. Örneğin; kan şekeri 40-60 µg/dL'ye düştüğünde 20 µg/dL'nin üzerinde bir serum kortizol seviyesi oluşurken, 30 µg/dL'nin altına düştüğünde 25 µg/dL'nin üzerinde kortizol seviyeleri oluşur^[11]. Dolayısıyla akut stres durumunda serum kortizol seviyesinin ne kadar artması gerektiği ile ilgili yeterli bilgiye sahip değiliz. Laparotomi gibi cerrahi işlemleri takiben erken postoperatif dönemde serum kortizol ve kortikotropin seviyeleri tepe noktasına ulaşırken, 72 saat içerisinde normal seviyesine döner^[8]. Kortizol seviyesi cerrahi işlemin büyüklüğü ile orantılı olarak 30-50 µg/dL'ye kadar artış gösterir^[12-17]. Kritik hastalık durumunda serum kortizol düzeyi majör cerrahi geçiren hastalardan daha fazla artış gösterir^[8]. Majör travması olan hastalarda serum kortizol seviyesi akut hastalığı olmayan hastalara göre anlamlı olarak artış gösterir ve en az bir hafta boyunca 30 µg/dL'nin üzerinde seyreder^[18]. Yoğun bakım hastalarında hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak artmaktadır. Hastalık ciddiyet skorları en yüksek olan hastalarda en yüksek kortizol seviyeleri bulunmaktadır^[19,20].

Adrenal fonksiyon inflamasyon ile yakın ilişki içerisindedir. Adrenal fonksiyonun inflamasyon durumunda artacağı düşünülürken, özellikle inflamatuvar mediatörlerin adrenal fonksiyon üzerine baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin; adenalektomi sonrası endojen vazoaktif maddelerle olan yanıtta artış vardır. Ayrıca, daha yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (IL)-6 olurken, inflamatuvar bir uyarana karşı daha az akut faz reaktanı yanıtı oluşmaktadır^[21-24]. Önceleri inflamatuvar durumlarda oluşan adrenal süpresyonu, adrenal hücreler üzerine olan ACTH etkisinin direkt inhibisyonu, kortizolün proteine bağlanması ile ilgili değişiklikler ve bozulmuş adrenal kan akımına bağlıyordu^[25-27]. Ayrıca, bazı ilaçların adrenal yetmezliğe yol açabileceği gösterilmiştir. Örneğin; yoğun bakımlarda ve ameliyat odalarında sedatif olarak kullanılan etomidat adlı ilacın tek doz verilmesinde dahi ACTH ile oluşturulan kortizol artışı 200 nmol/L'nin altında kalmıştır. Bu da etomidatın tek dozda dahi adrenal steroid sentezini baskılayabildiğini göstermektedir; ancak bu durum çoğunlukla klinik bir önem oluşturmadığından yoğun bakımlarda özellikle entübasyon amacıyla kullanılan etomidatın kullanılmaması için bir gerekçe değildir. İmidazol grubu ilaçlar (örneğin; ketokonazol) da adrenokortikal fonksiyonu baskılayabilir^[28,29]. Son yıllarda adrenal

yetmezlik kavramı akut stres karşısında kortizol seviyelerinin normal değerler üzerine yükselmemesi olarak da tanımlanmaktadır^[30]. Birçok çalışmada ciddi inflamasyon veya hasar olan hastalarda inflamasyonun adrenal aktiviteyi baskılayarak beklenenden daha az kortizol seviyelerine yol açtığı, dolayısıyla inflamasyonun daha da arttığı gösterilmiştir^[7,31-37].

KRİTİK HASTALIKTA ADRENAL YETMEZLİĞİN TANISI

Daha önce belirtildiği gibi kritik hastalık ve ciddi stres durumlarında bazal kortizol seviyesi genellikle 25 µg/dL'nin altında değildir.

Yoğun bakımda yatan hastalarda birçok tedavi edici müdahale aynı anda yapılır ve bunların bir kısmı belki de klasik adrenal yetmezlik tablosu gösterecek olan hastanın kliniğini karmaşık hale getirir (Tablo 1). Örneğin; hiponatremi, hipoglisemi ve hiperkalemi intravenöz (IV) volüm resüsitasyonları ile değiştirilebilir.

Yeterli kortizol konsantrasyonunun klinikte değerlendirilebileceği tek hücrel marker eozinofildir. Yüksek eozinofil sayısı klinisyene mutlaka adrenal yetmezliği hatırlatmalıdır. Ancak stres durumunda eozinofil sayısı azalacağı için yoğun bakım hastalarında normal eozinofil sayısı dahi adrenal yetmezliği hatırlatmalıdır. Ne yazık ki eozinofil sayısının sensitivite ve spesifitesi hakkında yeterli bilgi yoktur^[38,39].

Son yıllarda yoğun bakım hastalarında beklenmedik şekilde düşük olan kortizol seviyelerinin ciddi inflamasyon ve bunun kliniği ile

Tablo 1. Adrenal yetmezliği düşündürülen 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

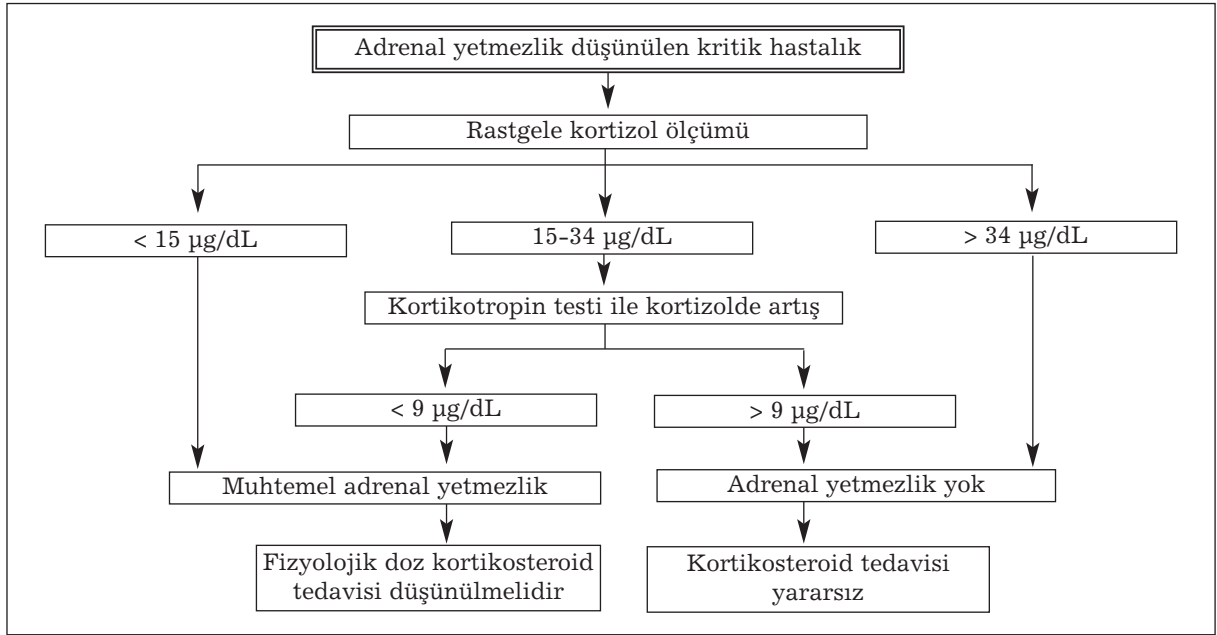
- Hiponatremi
- Hiperkalemi
- Hipoglisemi
- Eozinofili
- Yüksek ACTH

birlikte olduğu görülmüştür. Daha önce de bahsedildiği gibi ateş, hipotansiyon, artmış kardiyak indeks, düşük sistemik vasküler rezistans ve deliryum bu tablonun sık görülen özellikleridir. Bu nedenle klinik olarak ciddi inflamasyonun varlığında ve özellikle de bu durumu açıklayabilecek bir neden yokken kortizol seviyesi ölçülmelidir. Ayrıca, yüksek eozinofil sayısı ve klasik elektrolit değişikliklerinde de mutlaka kortizol seviyesi ölçülmelidir^[6,33,35,38,39].

Klinik laboratuvarlarda total kortizol seviyesi ölçülmektedir. Total kortizol hem serbest kortizol hem de kortikotropin bağlayıcı globuline (CBG) bağlı kortizolden oluşur. Stres yoksa kortizolün yaklaşık %90'ı CBG'ye bağlıdır. CBG'nin stres durumunda kapasitesinin nasıl değişeceğine dair çelişkili sonuçlar vardır^[40,41]. Yalnızca serbest kortizol aktif olduğundan total kortizol seviyesinden bağımsız olarak klinik etki beklenmelidir. Serbest kortizolün doğru olarak ölçülebildiği durumlarda ise hücrel kortizol direncinin varlığı söz konusu ise tablonun daha da karmaşıklaşacağı anlaşılır.

Hastalığın ciddiyeti ile kortizol seviyesinin ilişkisi bilinse bile gerçek yanıtın ne olması gerektiğini bilemeyiz. En önemlisi burada bir eşik değer ortaya koyabilmektir. Akut hastalıkta adrenal yetersizliğin belirlenebilmesi için birçok eşik seviye tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir tam olarak tatmin edici değildir^[6,35,42].

Kortikotropin stimülasyon testi yoğun bakım hastalarında da çalışılmıştır. Bu test 24 aminoasitten oluşan sentetik bir peptid olan kortikotropinin (Synacten®) 250 µg intramusküler (IM) veya IV yolla verilmesi ile yapılır. Kortikotropinin verilmesinden hemen önce ve sonrasında 30 ve 60. dakikalarda kan alınarak plazma kortizol seviyesi çalışılır. Otuz ve 60. dakikalarda 9 µg/dL'den daha az artışlar söz konusu olduğunda ölüm riskinde belirgin artış vardır^[43,44]. Ayrıca, bazal kortizol değeri kritik hastalık varlığında 15 µg/mL'den daha az ise adrenal yetmezlik büyük olasılıkla söz konusudur. Yine bazal kortizol seviyesi 34 µg/mL'den yüksek ise çoğunlukla adrenal yetmezlik yok demektir (Şekil 2). Bu değerlerin arasındaki bireylerde adrenal yetmezlik olasılığı nedeniyle kortikotropin stimülasyon testi yapılması veya suplemental kortikosteroid verilmesi önerilir. En azından septik şok olan hastalarda bu kriterler suplemental steroid tedavisinden yarar görebilecek birçok hastayı belirleyebilir^[44].



Şekil 2. Yoğun bakım hastasında adrenal yetmezliğin araştırılması.

Ancak daha önceden de belirttiğim gibi dolaşan kortikosteroid seviyesi doku seviyesindeki etkiyi ancak kısmen etkileyebildiği için bu seviyeler her zaman tam doğru olmayabilir.

İdeal olarak yalnızca bazal kortizol seviyesi ölçümleri yerine kortikotropin stimülasyon testi yapılması daha doğrudur. Kortikotropin testi 250 µg kortikotropin ile yapılabilirdiği gibi 1 µg ile (düşük doz) de yapılabilir ve böyle bir testin daha hassas olduğunu ileri süren yayınlar vardır^[30,45]. Normal test sonuçları olan hastalarda daha sonra adrenal yetmezlik gelişebileceği unutulmamalıdır. Testin kaç kez yapılabileceği hakkında açık bir bilgi olmamakla birlikte, takipte gelişen klinik durum ve laboratuvar değerlerine göre testin tekrarlanması gerekebilir.

KRİTİK HASTALARDA ADRENAL YETMEZLİK NEDENLERİ

Kritik hastalarda adrenal yetmezlik insidansı yatan hastaların ciddiyetine göre değişiklik gösterir. Adrenal yetmezlik insidansı, yetmezliğin tanımlanması ve tanı koyma teknikleri ile değişken olarak %0 ila %70 arasında bildirilmiştir^[35,46-51]. Ancak ortalama olarak yoğun bakım hastalarının yaklaşık %30'unda adrenal yetmezlik görülürken, sepsis ve septik şokta bu oranlar %50-60 civarında bildirilmektedir.

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları ortostatik hipotansiyon ve hiperpigmentasyondur. La-

boratuvar bulgularından daha önce bahsetmiş-tik. Yoğun bakım hastalarında volüm resüsitasyonuna yanıt vermeyen ve vazokonstrüktör ilaçlara gereksinim duyan hipotansiyon durumunda akut adrenal yetmezlik akla gelmelidir. Hastaların hemodinamik tablosu sepsisi taklit eder şekilde olabilir. Yoğun bakımda tüm önlemlere rağmen vazopresör tedavinin sonlandırılmadığı hastalarda adrenal yetmezlik mutlaka akla gelmelidir. Çoğunlukla altta yatan hastalığa bağlı olarak santral sinir sistemi yetmezliği (bilinç değişiklikleri) sıklıkla görülür. Daha önceden de söylendiği gibi eozinofili önemli bir bulgudur.

ADRENAL BEZİN HASTALIKLARI

Kronik Primer Adrenal Yetmezlik

Kronik primer adrenal yetmezliğin ülkemizde hala en sık nedeni tüberkülozdur^[52]. Oysa batı Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HIV ve immünsüprese hastalardaki infeksiyonlar en sık neden olarak görünmektedir. HIV ve tüberküloz yanında *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum*, lenfoma, kanama, Kaposi sarkomu adrenal bezi tutarak primer adrenal yetmezlik oluşturabilir. İnfeksiyonlar yanında ketokonazol, rifampin ve megastrol asetat adrenal fonksiyonu bozabilir.

Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Adrenal Yetmezlik

Glukokortikoid kullanımı HPA aksımı bas-kılar. Baskılamanın derecesi glukokortikoidin

potensi, kullanım süresi ve ilaç dozu ile ilişkilidir. Ancak baskılanmanın derecesini önceden kestirmek mümkün değildir^[53]. Sistemik glukokortikoid kullanımı beş günden daha kısa süreli ise çoğunlukla HPA aksını baskılamaz. Glukokortikoid kullanımını takiben HPA aksının baskılanmasının sona erip ermediği kortizol seviyesi ölçümü ile anlaşılabilir.

Akut Adrenal Kriz

Akut adrenal kriz kronik adrenal yetmezliği olan ve steroid verilmeyen hastalarda oluşur. Ancak en ciddi tablo adrenal kanama ve infarktüslerde olur. Bu tip hastalar zaten trombolitik tedavi, travma, koagülasyon bozuklukları, ciddi yanık ve sepsis gibi ciddi bir durum ile karşı karşıyadır. Çok ani bir şekilde kliniği bozulan kritik hastalarda adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Akut adrenal yetmezliği olan hastalarda bazal kortizol seviyesi 3 µg/dL'nin altındadır ve kortikotropin yanıtı hiç yoktur. Benzer bir klinik tablo pituitar apopleksi (çoğunlukla akromegali hastaları ve postpartum) durumunda görülür.

Tedavinin en önemli kısmı yüksek doz parenteral glukokortikoid ve volüm resüsitasyonudur. Sıvı serum fizyolojik olarak verilir, ancak hipoglisemi varlığında glikoz eklenmelidir. Bir-iki saat içerisinde en az 2-3 L sıvı verilmesi gereklidir. En sık hidrokortizon kullanılmakla birlikte ülkemizde bulunmadığı için deksametazon 8-16 mg verilebilir. Deksametazon verirse hasta stabil olduktan sonra kortikotropin stimülasyon testi yapılabilir. Prednizolon ve kortizol özellikle hipotansif hastalarda kullanılmamalıdır, çünkü her ikisi de aktif forma dönüşerek etki eder ve bu zaman alıcıdır. Mineralokortikoid çoğunlukla gereksizdir, ancak bol miktarda serum fizyolojiye gereksinim olduğu bilinmelidir.

Sepsis ve Sistemik İnflamasyonun Uyardığı Adrenal Yetmezlik

Kortikotropin spesifik reseptörler adrenal korteks hücrelerinin dış yüzeyinde bulunur ve uyarının ilk aşaması glukokortikoidin bu reseptörlere bağlanması ile başlar. Bu bağlanmayı takiben adenilat siklaz enzimi aktive olur ve cAMP üretimi başlar. Artan hücre içi cAMP, protein kinazı aktive eder ve kolesterol esteraz enzimi fosforile edilerek kolesterolden pregnenolon sentezlenir. Pregnenolondan da progesteron ve kortizol sentezlenir. Septik plazmadaki bazı maddeler kortikotropinin membran reseptörüne bağlanmasını ciddi olarak önler^[27]. Radyoaktif olarak işaretlenmiş kortikotropinin septik hasta serumu ile muamele edilmiş adre-

nal hücrelere sağlıklı bireylerin serumları ile muamele edilmiş adrenal hücrelere göre anlamlı olarak daha az bağlandığı gösterilmiştir^[27]. Ayrıca, septik hasta serumu ile karşılaşılan adrenal hücrelerde daha az cAMP üretildiği de aynı çalışmada gösterilmiştir.

Sepsis yoğun bakımda en sık mortalite nedenidir. Sepsis hastalarının hangilerinin, ne kadar steroidden yarar göreceği halen yoğun bir araştırma konusudur^[37,48,54-57]. Rivers ve arkadaşları sepsis ve hipotansiyonu olan yaşlı postoperatif hastalarda geçici bir adrenal yetmezliğin olduğunu göstermişlerdir^[48]. Bu çalışmada yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen kan basınçları yükselmeyen ve yoğun bakımda olan 104 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tamamında vazopresörler kullanılmakta idi. Adrenal disfonksiyon (AD) herhangi bir anda 20 µg/dL'nin altında kortizol seviyesi veya kortikotropin testi ile 9 µg/dL'nin altında artış olması olarak tanımlanırken, fonksiyonel adrenal yetmezlik (FH) herhangi bir anda 30 µg/dL'nin altında kortizol veya kortikotropin testi ile 9 µg/dL'nin altında artış olması şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların %32.7'sinde adrenal yetmezlik (AD + FH) bulunurken, %8.7'sinde AD, %24'ünde FH, %67.3'ünde normal adrenal fonksiyon bulunmuştur. Bu hastalar akut adrenal kriz tablosunda olmasalar dahi steroid verilmesinden yarar görebilecek hastalardır.

Annane ve arkadaşları kritik hastalardaki adrenal yetmezlik konusunda randomize, kontrollü, çok merkezli, çift-kör bir çalışma yapmışlardır^[44]. Çalışmaya 299 hasta alınmış ve 250 µg kortikotropin ile yapılan stimülasyon testinde 9 µg'dan fazla artış olanlar yanıt veren, altında olanlar yanıt vermeyenler olarak kabul edilmişlerdir. Daha sonra hastaların tamamı IV hidrokortizon ve plasebo grubu olmak üzere randomize edilmiştir. Yanıt vermeyen hasta grubundan tedavi alan hasta grubu daha hızlı iyileşmiş ve mortalitelerinde azalma olmuştur. Yanıt veren grup tedaviden yarar görmemiştir ve bu grupta tedavinin bazı zararlarının olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmacılar sonuç olarak aşağıdakileri ileri sürmüşlerdir:

1. Hedef grup 250 µg kortikotropin testine yanıt vermeyen septik şok hastaları olmalıdır.

2. Tedaviye fludrokortizon eklenmesi mineralokortikoid eksikliğini giderebilir.

3. Uzun süreli (bir hafta) steroid tedavisi ile steroidler çok hızlı kesildiği zaman oluşabilen sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan kaçınılabılır.

Bu çalışmanın sonuçları oldukça ciddi olarak değerlendirilmelidir, çünkü tedaviden bir hastanın yarar görebilmesi için yedi hastanın tedavi alması gerekirken, PROWESS çalışmasında (ağır sepsiste aktive protein C kullanımı) bu oran 1/16'dır.

Annane ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmayı yorumlayan Abraham ve Evans, yoğun bakım hastalarında adrenal rezervin yetersiz oluşu ile ilgili bazı önemli noktalara değinmişlerdir^[54]. Birincisi, adrenal yetmezlik nadir olsa da, görece adrenal yetmezlik sık karşılaşılan bir durumdur. İkincisi, yanıtız hasta grubundan özellikle bir haftadan daha kısa süredir vazopresör tedavi alan septik şok hastalarında mortalite azalmıştır. Üçüncüsü, septik şok hastalarında kortikosteroid tedavisinin yararını göstermek için daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Yorumcular kortikotropin stimülasyon testi ile 9 µg'dan daha fazla kortizol seviyesi artışı olan hastalarda kortikosteroid tedavisinden kaçınılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Yoğun bakımda klasik tedavilere yanıt vermeyen sepsis hastalarında baskılanmış adrenokortikal fonksiyon olduğundan kuşku edilmelidir. Kortikotropin stimülasyon testi yapılmalı ve sonuçlar beklenmeden kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Besse JC, Bass AD. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;154:224-38.
- Kalsner S. Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta. *Circ Res* 1969;24:383-95.
- Iversen LL, Salt PJ. Inhibition of catecholamine uptake-2 by steroids in the isolated rat heart. *Br J Pharmacol* 1970;40:528-30.
- Swingle WW, Pfiffner JJ, Vars HM, Bott PA, Parkins WM. The function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency. *Science* 1933;77:58-64.
- Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, et al. Adaptation during surgical stress: A reevaluation of the role of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1986;77:1377-81.
- Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:138-41.
- Dorin RI, Kearns PJ. High output circulatory failure in acute adrenal insufficiency. *Crit Care Med* 1988;16:296-7.
- Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
- Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: Quest of the "eucorticoïd" state. *J Trauma* 2001;51:800-14.
- Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27:1584-91.
- Streeten DHP, Anderson GH, Dalakos TG, et al. Normal and abnormal function of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in man. *Endocr Rev* 1984;5:371-94.
- Naito Y, Fukata J, Tamai S, et al. Biphasic changes in hypothalamic-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:111-7.
- Naito Y, Tamai S, Shingu K, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992;77:426-31.
- Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, et al. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: A randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467-71.
- Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000;90:450-5.
- Motamed S, Klubien K, Edwardes M, et al. Metabolic changes during recovery in normothermic vs hypothermic patients undergoing surgery and receiving general anesthesia and epidural local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1998;88:1211-8.
- Plunkett JJ, Reeves JD, Ngo L, et al. Urine and plasma catecholamine and cortisol concentrations after myocardial revascularization: Modulation by continuous sedation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF). *Anesthesiology* 1997;86:785-96.
- Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, et al. Dissociation of plasma adrenocorticotrophic and cortisol levels in critically ill patients: Possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1238-42.
- Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987;92:292-5.
- Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:223-7.
- Zuckerman SH, Shellhaas J, Butler LD. Differential regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis: Effects of endogenous and exogenous glucocorticoids and the role of pituitary-adrenal axis. *Eur J Immunol* 1989;19:301-5.
- Morrows LE, McClellan JL, Conn CA, Kluger MJ. Glucocorticoids after fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1993;264(5 pt 2):R1010-6.

23. Goujon E, Parnet P, Layé S, Combe C, Dantzer R. Adrenalectomy enhances pro-inflammatory cytokines gene expression, in the spleen, pituitary and brain of mice in response to lipopolysaccharide. *Mol Brain Res* 1996;36:53-62.
24. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Crousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: Does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2303-6.
25. Keri G, Parameswaran V, Trunkey DD, Ramachandran J. Effects of septic shock plasma on adrenocortical cell function. *Life Sci* 1981;28:1917-23.
26. McCallum RE, Stith RD. Endotoxin-induced inhibition of steroid binding by mouse liver cytosol. *Circ Shock* 1982;9:357-67.
27. Catalano RD, Parmeswaran V, Ramachandran J, Trunkey D. Mechanisms of adrenocortical depression during *Escherichia coli* shock. *Arch Surg* 1984;119:145-50.
28. Pont A, Williams PL, Loose DS, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med* 1982;97:370-2.
29. Tucker WS, Snell BB, Island DP, Gregg CR. Reversible adrenal insufficiency induced by ketoconazole. *JAMA* 1985;253:2413-9.
30. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
31. Claussen MS, Landercasper J, Cogbill TH. Acute adrenal insufficiency presenting as shock after trauma and surgery: Three cases and review of the literature. *J Trauma* 1992;32:94-100.
32. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993;128:673-6.
33. Merry WH, Caplan RH, Wickus GG, et al. Postoperative acute adrenal failure caused by transient corticotropin deficiency. *Surgery* 1994;116:1095-100.
34. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
35. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997;42:27-31.
36. Briegel J, Kellerman W, Forst H, et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Invest* 1994;72:782-7.
37. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
38. Mackenzie JS, Burrows L, Burchard KW. Transient hypoadrenalism during surgical critical illness. *Arch Surg* 1998;133:199-204.
39. Sheridan RL, Ryan CM, Tompkins RG. Acute adrenal insufficiency in the burn intensive care unit. *Burns* 1993;19:63-8.
40. Barton RN, Passingham BJ. Effect of binding to plasma proteins on the interpretation of plasma cortisol concentrations after accidental injury. *Clin Sci* 1981;61:399-405.
41. Bladon PT, Rowlands TE, Whittaker JA, Oakey RE. Serum cortisol binding capacity measured with Concanavalin A-Sepharose in patients with a recent inflammatory response. *Clin Chim Acta* 1996;253:9-20.
42. Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, Wickus GG, Goodnough DE. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc* 1993;68:435-41.
43. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
44. 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.
45. Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17:25-41.
46. Richards ML, Caplan RH, Wickus GG, et al. The rapid low-dose (1 microgram) cosyntropin test in the immediate postoperative period: Results in elderly subjects after major abdominal surgery. *Surgery* 1999;125:431-40.
47. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.
48. Rivers EP, Gaspari M, Abi Saad G, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-96.
49. Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986;14:789-91.
50. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, et al. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977;186:29-33.
51. Briegel J, Scheelling G, Haller M, et al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996;22:894-9.
52. Ünlühızarıcı K, Çolak R, Güven M, Bayram F, Durak AC, Keleştimur F. Addison hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi. *Endokrin Yönelişler* 2000;9:166-7.
53. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
54. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002;288:886-7.
55. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
56. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-6.
57. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind single center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.