

Yoğun Bakım Hastalarında Adrenal Yetmezlik

Adrenal Insufficiency in Intensive Care Patients

Yaşar KÜÇÜKARDALI¹, Yasemin Gül AYDEMİR¹

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Yeditepe, Istanbul, Turkey

ÖZET

Adrenal yetmezliğin insidansı büyük oranda çalışılan kritik hasta popülasyonuna, kullanılan teste, sınır değerlere ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Birçok çalışma bazal kortizol seviyesi çok düşük ya da çok yüksek olan hastalarda artmış mortaliteyi göstermiştir. Kritik hastalardaki adrenal yetmezlik belirtileri çok sayıda ve nonspesifiktir. Dolayısıyla klinisyenlerin yüksek oranda şüphe duymaları ve izah edilemeyen, sıvı replasmanı ve vazopressörlere dirençli hiponatremi, hiperkalemi ve hipotansiyon gibi önemli tanısal ipuçlarına karşı uyanık olmaları gerekir. Adrenal yetmezlik tanısı koymak için birçok test geliştirilmiştir; fakat yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan test adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testidir. Düşük doz ACTH stimülasyon testinin yüksek dozlu teste oranla daha hassas ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalarda adrenal yetmezlik tanısı koymanın zorluğu devam etmektedir. Kısa bir süre içinde 30 mg/kg/gün ya da daha fazla metilprednizolon (ya da onun eşdeğeri) yüksek doz kortikosteroid uygulama hiçbir genel yarar sağlamaz ve hatta zararlı bile olabilir. Oysa daha uzun bir süre içerisinde düşük doz kortikosteroid uygulaması 28 günde hem vazopressöre olan ihtiyacı hem de mortaliteyi azaltır. Bölünmüş dozlarda ya da sürekli infüzyon halinde uygulanan 200-300 mg/gün hidrokortizon, septik şoklu hastalarda tercih edilen kortikosteroidtir ve mümkün olduğunca erken başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik, Kortikosteroidler, Kritik hasta, Yoğun bakım ünitesi, Adrenokortikotropik hormone.



ABSTRACT

The reported incidence of adrenal insufficiency varies greatly depending on the population of critically ill patients studied, the test and cut-off levels used, and the severity of illness. Several studies have shown increased mortality in patients with very low or very high baseline cortisol levels. Manifestations of adrenal insufficiency in the critically ill patient are numerous and nonspecific, so clinicians are urged to have a high index of suspicion and be alert to important diagnostic clues, such as hyponatremia, hyperkalemia, and hypotension, that are refractory to fluids and vasopressors without any clear causation. Multiple tests have been developed to diagnose adrenal insufficiency, but the most commonly used test in the intensive care unit is the adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test. The low-dose ACTH stimulation test has been shown to be more sensitive and specific than the high-dose test. Although diagnosing adrenal insufficiency continues to be difficult in the critically ill patient, administration of high-dose corticosteroids, defined as methylprednisolone 30 mg/kg/day or more (or its equivalent), over a short period of time provides no overall benefit and may even be harmful; however, administration of low-dose corticosteroids for a longer duration decreases both the amount of the time that vasopressors are required and mortality at 28 days. Hydrocortisone 200-300 mg/day, administered in divided doses or as a continuous infusion, is the preferred corticosteroid in patients with septic shock and should be started as early as possible.

Key Words: Adrenal insufficiency, Corticosteroids, Critically ill, Intensive care unit, Adrenocorticotropic hormone.

Kritik hastalarda, stres durumunda adrenal korteksin yeterli yanıt oluşturabilmesinin hayati önemi olduğu bilinmektedir. Ancak yeterli yanıtın ne olduğu ve nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda hâlâ tartışmalar vardır. Septik şok hastalarında adrenal korteksten kortizol sekresyonunun eksik olmasının mortalite ve morbidite artışına yol açtığı gösterilmiştir (1). Septik şokta mortalite %50'lerdedir ve hâlâ fazla bir iyileşme sağlanmamıştır (2). Kritik hastada adrenal yetmezlik tedavisinde bazı faydalar bildirilmiş olmasına rağmen tanısı ve sıklığı ile ilgili farklı görüşler vardır. Kritik hastalarda adrenal yetmezliğin %0-30, septik hastalarda ise %25-40 kadar olduğu tahmin edilmektedir (3,4).

HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS

Sempatik stimülasyon sonucu adrenal meduladan epinefrin ve norepinefrin salgılanmaktadır. Zona glomerulosadan mineralokortikoid, zona fasikulata ve zona retikularisten glukokortikoid ve androjenler salgılanmaktadır. Kortikotropin (adrenokortikotropik hormon, ACTH) sürrenal korteksi uyararak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenleyen kortizol ve sıvı elektrolit dengesini düzenleyen aldosteron salgılanmasını uyarır (1).

Stresli uyarılar karşısında organizmayı stresin hasarlı etkisinden korumak için kortizol seviyesi dakikalar içinde artar. Bu yanıt olmazsa insan kendini fiziksel ve mental stres karşısında koruyamaz; şiddetli hasar ve hatta ölüm meydana gelebilir. Bu protektif mekanizma tam olarak anlaşılammıştır.

Hipotalamus, anterior hipofiz, adrenal korteksin koordineli olarak çalışması kortizol düzeyinin uygun seviyede olmasını sağlar (Tablo 1). Sekresyonu sağlayan 3 mekanizma vardır. Bunlar;

- Bazal kortizol sekresyonunun diüurnal ritmi,
- Stres durumunda steroidogenesinin artması,
- Adrenal korteks tarafından negatif feedback regülasyonunun yapılması (5).

Dolayısıyla kan kortizol düzeyinin ölçülmesinde, diüurnal değişimin önemi ve feedback sistemini etkileyen kronik hastalıklar gibi stres oluşturan durumların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir fiziksel ve mental stres ACTH'yi dolayısıyla kortizol sekresyonunu 20 kat arttırabilir (6). Stres oluşturan durumlar: Travma, major cerrahi, şiddetli infeksiyon, ağrı, hipoglisemi, hipovolemi, hipotansiyon, hipokse-mi, kanama, sıcak, soğuk.



Tablo 1. Kortikosteroid ve aldosteronun normal günlük üretim hızı ve dolaşımdaki seviyesi

Değişken	Kortizol	Aldosteron
Optimal durumlar altında sekresyon hızı	10 mg/gün	0.125 mg/gün
Periferik plazma konsantrasyonu		
Saat 08:00	16 µg/100 mL	0.01 µg/100 mL
Saat 16:00	4 µg/100 mL	0.01 µg/100 mL

µg/100 mL değerini mmol/L'e çevirmek için 27.6 ile çarpılacak.

Aldosteron sekresyonu için ACTH gereklidir; ancak sekresyon hızının kontrolünde rolü çok azdır. Aldosteron daha ziyade volüm azalması ve potasyum artışı ile uyarılan renin anjiyotensin sistemi tarafından regüle edilir.

Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileri vardır. Kardiyovasküler bütünlüğü ve kan glukoz seviyesinin normalizasyonunu sağlarlar. Kortizol primer glukokortikoiddir ve günde 10 mg salgılanmaktadır (20-30 mg/gün hidrokortizon eşdeğeri) (7). Aldosteron mineralokortikoid etkinliğinin %90'ını sağlamaktadır. Kortizolun mineralokortikoid etkinliği aldosteronun 1/400'ü kadardır; ancak yüksek plazma konsantrasyonlarında bu aktivite artmaktadır (6). Sentetik glukokortikoidler (deksa-

metazon, metilprednizolon) daha potanttir ve daha uzun süre etkilidir; ancak minerelakortikoid etkinlikleri azdır (Tablo 2). Kullanılacakları zaman potent minerelakortikoid (fludrokortizon) eklenmelidir (8).

Adrenal yetmezlikte aldosteron eksikliği sodyum kaybı, volüm kaybı, hipotansiyon ve vasküler kollapsa yol açmaktadır. Ekzojen minerelakortikoid alınmadığı sürece aldosteronun total yokluğu 3-14 günde ölümle sonuçlanır (6).

Kortizolun %90'ını plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kortizol bağlayıcı globuline bağlanma afinitesi yüksek; ancak kapasite düşük, albumine bağlanma afinitesi düşük; ancak kapasite yüksektir (9). Kortizolun serbest fraksiyonu etkili olmaktadır. Kritik hastalarda kortizolun

Tablo 2. Mevcut kortikosteroidlerin rölatif potensleri ve eşdeğer dozları

Kortikosteroid	Rölatif Antiinflamatuvar Aktivite	Rölatif Mineralokortikoid Aktivite	Eşdeğer Doz (mg)	Plazma Yarılanma Ömrü (dakika)
Kortizon	0.8	0.8	25	30
Hidrokortizon	1.0	1.0	20	90
Prednizon	4.0	0.8	5	60
Prednizolon	4.0	0.8	5	200
Triamsinolon	5.0	0.0	4.0	300
Metilprednizolon	5.0	0.0	4.0	180
Betametazon	25.0	0.0	0.75	100-300
Deksametazon	25-30	0.0	0.75	100-300
Fludrokortizon	10	125	-	200



bağlı fraksiyonu azalmış; serbest fraksiyonu artmıştır (10,11).

Septik şok hastalarında hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın (HPA aksı) sitokinler ve diğer mediyatörler tarafından suprese edildiğine inanılmaktadır (1). Sitokinler ayrıca glukokortikoidlerin reseptörlere afinitesini azaltarak glukokortikoid rezistansı oluşmasına yol açmaktadır. Septik hastalarda kortizol transportunda global azalma vardır (10).

Kortikosteroidler karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize olmakta bunlar da böbrek yolu ile atılmaktadır. Dolayısıyla karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda kortizolun eliminasyonu azalmaktadır (6).

ADRENAL YETMEZLİK

Primer adrenal yetmezlikte HPA aks çalışmamaktadır; ancak adrenal bezden yeterince kortizol, aldosteron üretimi olmamaktadır. Glukokortikoid, mineralokortikoid, seks hormonları ve katekolaminlerin hepsinde eksiklik vardır. Plazma kortizol düzeyi düşük, ACTH düzeyi yüksektir. Primer adrenal yetmezlik ortostatik hipotansiyon, hiponatremi, hiperkalemi, hafif metabolik alkaloz ve ciltte pigmentasyon artışı ile karakterizedir. Bezin %90'ını hasarlandığında klinik belirtiler ortaya başlar.

Sekonder adrenal yetmezlikte HPA aks çalışmamaktadır, kortizol ve ACTH seviyeleri düşüktür. Hipotansiyon ve hiponatremi vardır; ancak potasyum ve hidrojen iyon konsantrasyonu normaldir. Pigmentasyon artışı yoktur. Aldosteron seks hormonları, katekolaminlerin salınımı normaldir.

Akut adrenal yetmezliğin en sık nedeni (rölatif adrenal yetmezlik) eksojen kortizolün HPA aksı suprese etmesidir. Bu durum verilen kortizolün dozu ve süresi ile ilgilidir. Beş gün süre ile günde iki defa 25 mg prednizonun kullanılması veya 30 mg hidrokortizonun 3 hafta süreden fazla kullanılması ile adrenal yetmezlik olabilir. Eksojen kortizolün sonlandırılması ile HPA aksın normalleşmesi 2-5 gün sürebilir, bazen aylar veya yıllar sürebilir (12).

Fonksiyonel adrenal yetmezlikte yetersiz kortizol salınımı ya da strese karşı yeterli yanıt oluşturamama durumu vardır. Kortizol düzeyleri normal görünebilir; ancak kritik hasta için bu düzeyler yeterli değildir (13). Kritik hastalarda daha çok rölatif adrenal yetmezlik görünmektedir. Katekolamin reseptör desensitizasyonu, sitokin sekresyonu veya diğer maddeler HPA aksı suprese etmektedir.

Sebepler

Kritik hastada adrenal yetmezliğin en sık sebebi sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. En önemli mekanizma sitokinler ve diğer maddelere bağlı ACTH, CRH ve kortizolün salgılanmasında yetersizlik olmasıdır (14). Bazı ilaçlar da adrenal yetmezlikten sorumlu tutulmuştur. Ketakonazol ve yüksek doz flukanazol (> 400 mg/gün) bunlardan bir tanesidir (15). Rutin olarak kortizol kullanmayan kritik hastalarda birlikte flukanazol de kullanılıyorsa kortizol yanıtı ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmelidir.

Klinik

Sekonder adrenal yetmezlikte hiponatreminin sebebi düşük kortizol düzeyi ve rölatif volüm depleksyonu nedeniyle salgılanan ADH'nin yol açtığı su retansiyonudur (16).

Sekonder adrenal yetmezliğin belirtileri ciltte solukluk, aksiller ve pubik kıllanmada azalma, libidoda azalma ve impotanstır. Dolayısıyla yoğun bakım ünitelerinde sekonder adrenal yetmezliği tanımak zordur.

Tanı için klinisyenlerin şüpheli olması gerekir. Hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi, yeterli volüm ve vazopressör vermeye rağmen hemodinamik instabilitenin devam etmesi durumunda düşünülmelidir.

Tanı Testleri

ACTH uyarı testi: ACTH uyarı testi ile kortizol düzeylerinin ölçülmesi yoğun bakımda adrenal yetmezlik tanısında kullanılan standart testlerdendir. Bu test ile adrenal bez doğrudan uyarıldığı için hipotalamus ve hipofiz bezlerinde olası defekti teşhis edememe söz konusudur.

Tablo 3. Adrenal yetmezlik tanı testleri özeti

Test	Metod	Kan Örnekleme Zamanları	Ölçülen Değerler	Adrenal Yetmezlikte Diagnostik Kriterler
ACTH stimülasyon	1 µg ya da 250 µg ACTH i.v. ya da i.m. verilir.	Bazal, 30., 60. ve 90. dakika	Serum kortizol	ACTH sonrası serum kortizolünde artma < 9 µg/dL
İnsülin tolerans	0.1-0.15 U/kg insülin i.v. verilir.	Bazal ve 2 saatlik süre içinde 15 dakikada bir	Kan glukoz seviyesi < 40 mg/dL serum kortizol	Pik kortizol seviyesi < 20 µg/dL
Metirapon	30 mg/kg Metirapon (maximum 3000 mg) Gece yarısı oral yoldan alınır.	Ertesi sabah 08:00	Kan kortizol ve 11-deoksikortizol	Serum kortizol seviyesinin < 5 µg/dL'ye düşmesi
CRH stimülasyon	1 µg/kg ya da 100 µg CRH i.v. verilir.	Bazal, 15, 30,45 ve 60. dakika	Serum kortizol	Serum kortizol < 18.5 ya da 20 µg/dL ya da bazal kortizolde < 20%'lük düşme

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon.

ACTH 24 aminoasitten yapılmış olan sentetik peptittir. Bazal kan örneği alındıktan sonra 1 µg (düşük doz) ya da 250 µg (supra fizyolojik dozda) uygulanarak adrenal steroidogenez uyarılmaktadır. Daha sonra 30, 60 bazen de 90. dakikada kan örneği alınarak kortizol ölçümü yapılır. Değişik tanı testlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur.

Yüksek doz, düşük doz ACTH uyarı testinin uygulanması: Bazı klinisyenler tarafından düşük doz test önerilmektedir (17). Test için 250 µg vial 250 mL NaCl içine konur ve 1 mL'si kullanılır (1 µg/mL). Bu karışım 4 C'de 4 ay bozulmadan kalabilir.

Düşük doz test yüksek doza göre daha duyarlıdır; ancak insülin tolerans testi kadar duyarlı değildir. Yapılan bir çalışmada 46 septik şok hastasında düşük doz ve yüksek doz uyarı testi adrenal yetmezliği tanımada kullanılmış, bazaldan en az 9 µg/dL artış olması kriter alındığında düşük doz testinin, yetersiz adrenal yanıtını saptamada daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (18). Yüksek doz testte 250 µg ACTH İM injeksiyon yapılmaktadır. Bir metaanalizde de değişik hasta gruplarında düşük doz testin yüksek doz teste göre sekonder adrenal yetmezliği saptamada daha üstün olmadığı gösterilmiştir (19).

Yoğun bakım uzmanlarının katıldığı bir konsensus raporunda kritik hastalarda hâlâ yüksek doz uyarı testinin kullanıldığı ve kullanılması gerektiği bildirilmiştir (20). Çünkü kritik hastalarda düşük doz tanı testi ile ilgili yeterli deneyim olmadığı düşünülmektedir (21). ACTH testi ile ilgili tanısal kriterler yüksek doz uygulamasına göre konmuştur.

Her iki testte de kortizol kinetiği farklı olmaktadır. Düşük doz testte kortizol maksimum düzeye 30 dakika da çıkıp 2 saatte normale dönerken, yüksek dozda 90 dakikada pik değere ulaşır 4 saatte normale dönmektedir. Dolayısıyla iki test alınacak ve düşük doz uygulanacaksa 30., 60. dakikalar; yüksek doz uygulanacaksa 60., 90. dakikalarda kan örneği alınmalıdır (18).

Random kortizol düzeyleri: Ambulatuvar hastalarda plazma kortizol ölçümü sabah 06-08 arasında yapılmaktadır. Kritik hastada diüurnal varyasyon kaybolduğu için bu zaman dilimine gerek yoktur. Rastgele kortizol düzeyi ölçümünün daha tanısal olabileceği ileri sürülmüştür. Vazopressöre bağımlı cerrahi hastalarda random kortizol düzeyinin 25 µg/dL altında olması steroide yanıt veren hipotansiyon olgularını tanımada faydalı bulunmuştur (22).



Diğer bir çalışmada septik şok hastalarında düşük doz, yüksek doz uyarı testi ve rastgele kortizol ölçümünün ($< 25 \mu\text{g/dL}$) steroide yanıtı hastaların saptanmasında değeri araştırılmıştır. Hastalar 48 saat içinde değerlendirilmiş, bazal kortizol ölçümünden sonra $1 \mu\text{g}$, $149 \mu\text{g}$ ACTH uygulanmıştır. Steroide yanıtı hastaların saptanmasında random kortizol testi %96, düşük doz uyarı testi %54, yüksek doz uyarı testi %22 oranında duyarlı bulunmuştur (23). Otörler kritik hastada adrenal yetmezlik tanısı için ACTH testinin kullanılmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir; çünkü bu hastalarda şiddetli stres vardır ve maksimal kortizol sekresyonu için HPA aksın zaten maksimal aktif durumda olduğu düşünülmektedir. Mevcut kapasiteyi göstermek için random kortizol ölçümünün yeterli olacağı düşünülmektedir.

Kortizol testinin yorumlanması:

Kritik hastalarda kortizol düzeyinin düşük ve yüksek ($< 15 \mu\text{g/dL}$) ve ($> 34 \mu\text{g/dL}$) olmasının kötü prognoz ile birlikte olduğu gösterilmiştir (24). Yoğun bakımda yapılan bir çalışmada hayatta kalanlarda ortalama kortizol düzeyinin $27 \mu\text{g/dL}$, ölenlerde $47 \mu\text{g/dL}$ olduğu gösterilmiştir (25). Kortizol düzeyinin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir; ancak yukarıdaki sonuçlara bakıldığında adrenal yetmezlik sınırı değeri için şüpheler oluşmuştur.

Bazı otörler bazal kortizol değerinin $15 \mu\text{g/dL}$ altında olmasını adrenal yetmezlik için gösterge olarak önermişlerdir (26). Bir başka çalışma grubu stres altındaki kritik hastalarda $20-25 \mu\text{g/dL}$ altında olmasını yetersizlik olarak kabul etmişlerdir (27).

Bir diğer görüşe göre ACTH uyarı testinden sonra kortizoldeki artış miktarı önemlidir ve $9 \mu\text{g/dL}$ 'den daha az artış adrenal yetmezliği gösterir denmiştir (28). Bu görüşe göre bazal değer $40 \mu\text{g/dL}$ olsa bile uyarı testinden sonra $45 \mu\text{g/dL}$ oluyorsa rölatif adrenal yetersizlik vardır.

Bazı otörler random kortizol ölçümünün

$34 \mu\text{g/dL}$ olması durumunda adrenal yetmezlik olmadığını, $15 \mu\text{g/dL}$ altında adrenal yetmezlik olduğunu, $15-34 \mu\text{g/dL}$ arasında uyarı testi yapıldığında bazal değerden artış $9 \mu\text{g/dL}$ altında ise adrenel yetersizlik olduğunu ileri sürmüşlerdir (21).

Prognoz değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada bazal kortizol $> 34 \mu\text{g/dL}$ ve maksimal kortizol artışı $< 9 \mu\text{g/dL}$ ölüm için risk faktörü kabul edilmiştir (29):

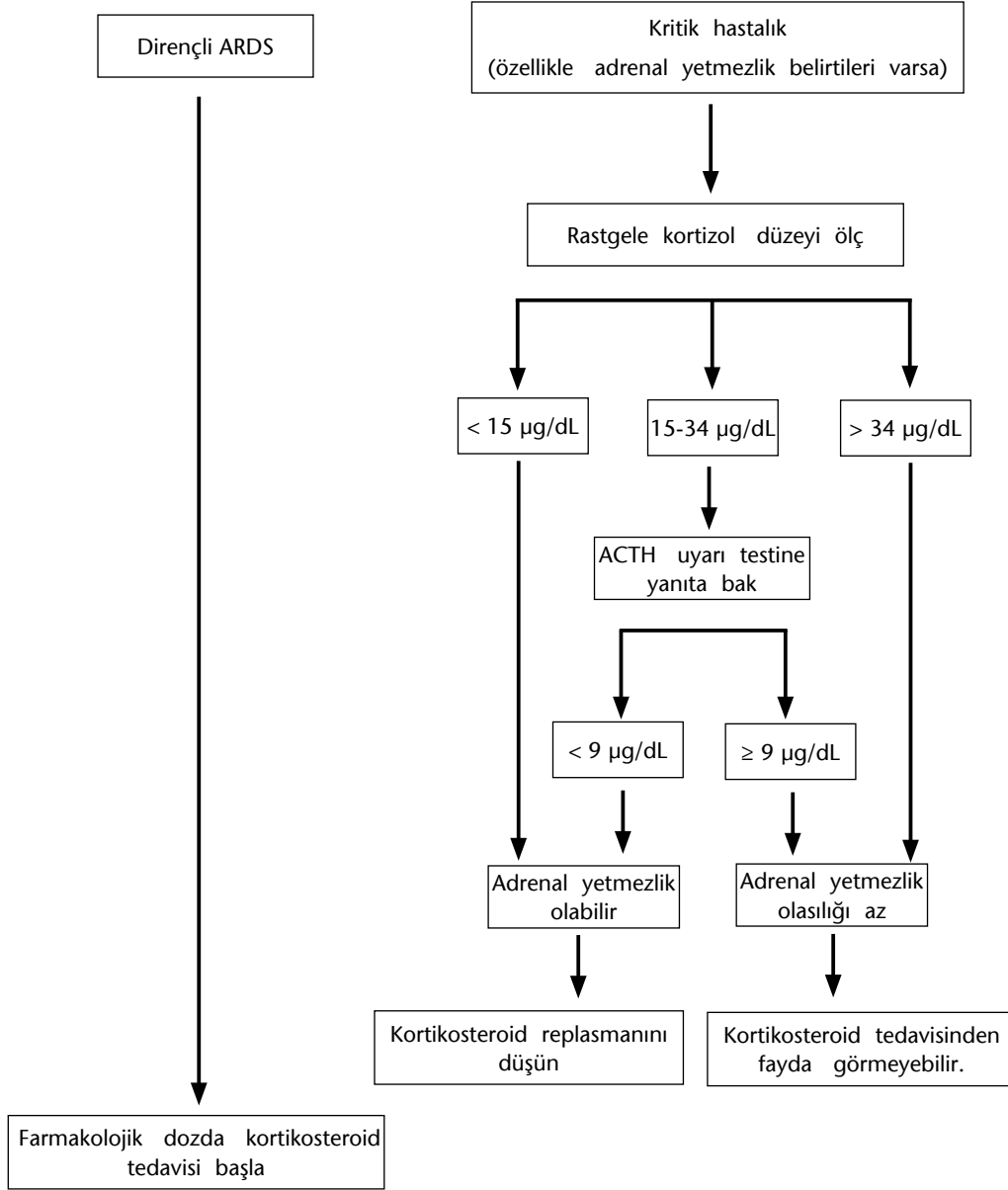
- İyi prognoz (%26 mortalite): Bazal plazma kortizolu $\leq 34 \mu\text{g/dL}$ ve ACTH uyarı testine yanıt kortizol artışı $> 9 \mu\text{g/dL}$.
- Kötü prognoz (%82 mortalite): Bazal plazma kortizolu $> 34 \mu\text{g/dL}$ ve ACTH uyarı testine yanıt kortizol artışı $\leq 9 \mu\text{g/dL}$.
- İntermediate prognoz (%67 mortalite): Bazal plazma kortizolu $> 34 \mu\text{g/dL}$ ve ACTH uyarı testine yanıt kortizol artışı $> 9 \mu\text{g/dL}$, ya da bazal plazma kortizolu $\leq 34 \mu\text{g/dL}$ ve ACTH uyarı testine yanıt kortizol artışı $\leq 9 \mu\text{g/dL}$.

İlginci bir çalışmada bazal kortizol $34 \mu\text{g/dL}$ üzerinde olan hastalara uyarı testi yapılmış artış $9 \mu\text{g/dL}$ altında olanlarda $9 \mu\text{g/dL}$ üzerinde olanlara göre mortalite daha fazla bulunmuştur. Daha da ilginç bazal kortizol 34 ng altında olup uyarı testinde artış $9 \mu\text{g/dL}$ üzerinde olanlarda mortalite en düşük oranda bulunmuştur (28).

Özetle şu sonuca ulaşmamız mümkündür: bazal kortizol $15 \mu\text{g/dL}$ altında olanlarda, uyarı testinden sonra artış $9 \mu\text{g/dL}$ altında olanlarda ve random kortizol $25 \mu\text{g/dL}$ altında olanlarda adrenal yetmezlik vardır. Septik şok hastalarında bazal kortizol düzeyi $34 \mu\text{g/dL}$ üzerinde olanlarda ve uyarı testinden sonra $9 \mu\text{g/dL}$ 'den fazla artış olanlarda sağkalım şansının yüksek olduğu söylenebilir.

Serum serbest kortizol düzeyleri:

Kritik hastalarda kortizol bağlayan globulinde azalma serbest kortizolde artma olduğu gösterilmiştir (10,11).



Şekil 1. Kritik hastalarda bazal kortizol düzeyine ve ACTH uyarı testine yanıt durumuna göre adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 66 kritik hasta albumin düzeyi 2.5 g/dL altında (grup 1) ve üzerinde (grup 2) olacak şekilde gruplandırılmış. Bazal kortizol, ACTH uyarı testi sonunda kortizol, serbest kortizol düzeyleri ölçülmüş ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır

(11). Bazal ve uyarılmış kortizol düzeyleri grup 1 de 2'ye göre daha düşük bulunmuştur. Grup 1 ve 2'de serbest kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla hipoalbuminemik kritik hastalarda total kortizol düzeyi düşük bulunabilir; ancak serbest

kortizol düzeyi normal, adrenal fonksiyonlar intakt olabilir. Bu bulgular kritik hastalarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesinin daha uygun olabileceğini böylece gereksiz kortizon tedavilerinden kaçınılabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu veriler henüz kısıtlıdır ve daha fazla bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

İnsülin tolerans testi: İnsülin tolerans testi ile hipoglisemi oluşturulan hastada adrenal fonksiyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının strese yanıtı değerlendirilmektedir. HPA aksını değerlendirmede altın standart test olarak kabul edilmektedir (21). Kan şekeri 40 mg/dL altına düşene kadar insülin verilmeye devam edilir (0.1 ünite/kg). Bazal ve her 15 dakika da bir kan şekeri ve kortizol düzeyi 2 saat süre ile ölçülür. Pik plazma kortizol düzeyi 18 µg/dL, ya da 20 µg/dL altında ise adrenal yetmezlik vardır (30). Konvülsiyonu olan, 60 yaşın üzerinde, koroner arter hastalığı olanlarda yapılması önerilmez. Yoğun bakımlarda kullanımı oldukça nadirdir.

Metirapon testi: HPA aksı değerlendiren diğer bir testtir. Metirapon kullanılan hastalarda kortizol seviyesi azalmaktadır. Normal adrenal fonksiyonu olan hastalarda kortizol yapımının artması gerekir.

Adrenal yetmezlik olan hastalarda kompan-satuvar artış olmaz.

Tedavi

1970'li yıllarda yüksek doz kortikosteroid kullanılması genel olarak kabul edili-yordu. Sepsis ya da şokta metilprednizolonun 30 mg/kg ya da üzerinde 1-2 gün kullanılması yüksek doz kabul edilmektedir. Son zaman-larda bu dozların faydasının olmadığı hatta zararlı olduğu kabul edilmektedir. Aslında bir meta-analizde yüksek doz ve düşük dozun her ikisinin de faydalı olmadığı gösterilmiştir (31). Günde 200 mg hidrokortizon veya eşde-ğerinin kullanılması düşük doz olarak kabul edilmektedir. Yüksek doz kortizolün sekon-der infeksiyonlarda artışa, mortalite artışına ve karaciğer, böbrek disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (32).

İki plasebo kontrollü çalışmada 5 gün süre ile düşük doz (200-300 mg/gün) hidrokortizon kullanılması septik şok hastalarında vasopressör kullanımını azalttığı ve mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Septik şokta hidrokortizon ile pasonun karşı-laştırıldığı bir çalışmada, sistolik kan basıncının 24 saat süre ile vasopressör uygulanmadan ve sıvı vermeden 90 mmHg üzerinde olması kri-ter alındığında hidrokortizon grubunda şoktan kurtulan hasta oranı hem 7. günde (p 0.007), hem de 28. günde (p 0.005) daha fazla bulun-muştur. Vasopressör kullanma süresi tedavi grubunda dramatik olarak azalmıştır (4 ve 13 gün), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla bir-likte 28. gün mortalitesinde de azalma göz-lenmiştir (33).

Fransa'da 19 yoğun bakım ünitesinde yapı-lan bir çalışmada, septik şok hastaları plasebo (149 hasta) ve hidrokortizon (300 mg/gün + 50 µg fludrokortizon/gün, 7 gün) (151 hasta) grup-larına randomize edilmiştir (24). Vasopressörü bırakabilen hastalar plasebo grubunda %40 iken, hidrokortizon grubunda %57 bulunmuş-tur (HR 1.9, p= 0.001). Tedavi grubunda morta-lite oranı %30 azalmıştır. Her iki grupta yan etkiler benzer bulunmuştur. Bu çalışma ile ilk kez düşük doz hidrokortizon ile septik şok hastalarında 28 günlük mortalitenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu has-taların vasopressör kullanmakta olan şiddetli septik şok (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) hastaları olduğu da göz önünde bulundurul-malıdır.

CORTICUS çalışmasında düşük doz korti-zolün sepsis, şiddetli sepsis ve geç sepsis olgu-larında etkinliği araştırılmıştır (34). Uluslararası çok merkezli randomize, çift kör çalışmada non responderlerde (ACTH testinde < 9 µg/dL kortizol artışı olması) 28 günde tüm nedenle-re bağlı mortalite değerlendirilmiştir. Çalışmaya 800 hasta dahil edilmiştir. Ancak çalışma 500 hastada sonlandırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite her iki grupta aynı bulunmuştur (%34 vs %31). Şoktan çıkan hasta oranı korti-zol grubunda biraz fazladır; ancak istatistiksel

olarak anlamlı değildir. Bu çalışmanın öncekinde bazı farkları vardır. Bunlar; bu hastalar şiddetli septik şokta değildir, kortizol ilk 72 saatte başlamıştır ve fludrokortizon kullanılmamıştır. Dolayısıyla şiddetli septik şok hastalarında 24-48 saatte kortizol kullanılmasının sonuçları hala bilinmiyor.

Bu bilgilere göre septik şok hastalarında uzun süre kortizol kullanmak vasopressöre ihtiyacı, kullanma süresini azaltmaktadır. Ek olarak düşük doz kortizon kullanımının (hidrokortizon 200-300 mg/gün) septik şok hastalarında mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışma yoktur (35). Şokun olmadığı durumda sepsis hastalarında düşük doz kortikosteroid kullanılmamalıdır; ancak başka nedenlere bağlı idame kortizon kullanılması ihtiyacı varsa devam edilebilir (20). Ancak adrenal yetmezlik olan travma, yanık, cerrahi ve dahili hastalarda düşük doz kortikosteroid replasman tedavisi faydalı olabilir (36).

Adrenal yetmezliği olan kritik hastalarda intravenöz hidrokortizon, metilprednizon ve deksametazon en sık kullanılan glukokortikoidlerdir. Bunların etkinliğini karşılaştıran çalışmalar yoktur; ancak hidrokortizon en fazla tercih edilen glukokortikoiddir. Hidrokortizon, kortizolün sentetik ekivalanıdır; metabolize olmaya ihtiyaç olmadan kortizolü direkt olarak replase eder. Diğerlerinden farklı olarak mineralokortikoid etkinliği vardır ve en fazla çalışma yapılmış olan glukokortikoiddir (37).

İlave olarak mineralokortikoid etkinlik ihtiyacı absolute adrenal yetmezlikte gereklidir; ancak bu ihtiyaç septik şok hastalarında oldukça azdır (%0-3) (38). Primer adrenal yetmezlik olsa bile günlük 200-300 mg hidrokortizon dozlarında fludrokortizona ihtiyaç yoktur (39). Mineralokortikoid etkinliği 20 mg hidrokortizonda 0.05 mg fludrokortizonun etkinliği kadardır. Dolayısıyla günlük 50 mg'dan az hidrokortizon kullanıldığında fludrokortizon ihtiyacı olmaktadır (40). Çalışmaların büyük çoğunluğunda fludrokortizon ilavesi olmaksızın hemodinamik iyileşme sağlanırken, sadece

bir çalışmada fludrokortizon ilavesi ile 28 günlük mortalitede anlamlı iyileşme olmaktadır (24,41).

Hamilelerde hidrokortizon ve prednisolon kullanılması tercih edilir çünkü bunlar plasentada inaktive edilebilmektedir. Deksametazon plasentadan geçer ve fetal adrenal fonksiyonu suprese eder (42).

Hidrokortizon günde 200-300 mg önerilmektedir. Günde 6 saat ara ile 50 mg veya 8 saat ara ile 100 mg ya da 50-100 mg bolus 30 dakikada verilip 10 mg/saat devamlı infüzyon yapılabilir (43). Bu uygulamalar arasında fark saptanmamıştır (44).

ACTH uyarı testi yapılması planlanıyor; ancak herhangi bir sebepten yapılmıyorsa test yapılana kadar ekivalan dozda deksametazon kullanılır. Deksametazon kortizol ölçümün testi ile çapraz reaksiyon göstermez yani test sonuçlarını etkilemez (5).

Diğer önemli bir soru şokun resolusyonundan sonra hidrokortizon tedavisinin nasıl kesileceğidir. Düşük doz hidrokortizon 5-7 gün güvenli olmasına rağmen 2-3 gün ara ile dozun yarı yarıya azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (20). Şok tekrarlar ise tekrar orjinal doza çıkmak gerekir.

Glukokortikoid kullanılan hastalarda hiperglisemiden korunmak için kan şekeri rutin olarak monitorize edilmelidir. Cerrahi ve medikal yoğun bakımlarda kan şekeri 110 mg/dL altında tutulmalıdır; çünkü sıkı glisemik kontrolün yoğun bakım hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (45). Sıkı glisemik kontrol için en büyük engel hipoglisemi episodlarının olmasıdır.

Yoğun bakım hastalarında sıkı glukoz kontrolü ile konvansiyonel glukoz kontrolünün sonuçlarını değerlendiren çok merkezli GLUCONTROL çalışmasına 3500 hasta dahil edilmiştir (46). Sıkı glukoz kontrol grubu (80-110 mg/dL) ile konvansiyonel grup (140-180 mg/dL) karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında 28 günlük mortalite bakımından fark yoktur (%16.9 ve



%15.2), yoğun bakımda kalma süreleri farklı bulunmamıştır. Ancak hipoglisemi episodları sıkı kontrol grubunda daha fazla bulunmuştur (%8.6 ve %2.4).

Sonuç

Yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik hayatı tehdit eden bir durumdur. Özellikle septik şok hastalarında vazopressor kullanılmasına ve yeterli volüm verilmesine rağmen persistan hipotansiyon varlığında adrenal yetmezlikten şüphelenmek gerekir. Öykü muayene bulguları, hiponatremi, hiperkalemi gibi bulgular dikkatli değerlendirilmeli gerekirse ACTH uyarı testi ile tanı konmalıdır. Tanı konusunda fizyolojik dozlarda kortikosteroidler kullanılmaya başlanmasıyla mortalite ve morbiditede azalma olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17:25-41.
- Bone RC. The pathogenesis of shock. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
- Chin R. Adrenal crisis. *Crit Care Clin* 1991;7:23-42.
- Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypercortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-95.
- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs. Synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbied LE, eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York: McGraw-Hill 2001:1649-77.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:869-83.
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;17:1565-70.
- Brien TG. Human corticosteroid-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;14:193-212.
- Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid binding globulin and free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27:1584-91.
- Hamrahian AH, Tawakalitu SO, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
- Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
- Ledingham IMA, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients [letter]. *Lancet* 1983;1:1270.
- Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481-8.
- Albert SG, Deleon MJ, Silverberg AB. Possible association between high-dose fluconazole and adrenal insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:668-70.
- Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989;321:492-6.
- Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 µg), the conventional dose (250 µg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:838-43.
- Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of the low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med* 2005;33:2479-86.
- Dorin RI, Qualis CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
- Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(suppl 11):S527-33.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
- Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, Mlynarek M, Fath J, Horst HM, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-96.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-5.
- Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.



26. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.
27. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.
28. Annane D, Sèbille V, Trochè G, Raphaël 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.
29. Annane D, Sèbille V, Trochè G, Raphaël 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.
30. Krasner AL. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-6.
31. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
32. Slotman GJ, Fisher CJ Jr, Bone RC, Clemmer TP, Metz CA. Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal indicators in severe sepsis and septic shock: the methylprednisolone severe sepsis study. *Crit Care Med* 1993;21:191-5.
33. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
34. Sprung CL. Corticosteroid therapy of septic shock (CORTICUS). Presented at the 36th critical care congress of the Society of Critical Care Medicine, Orlando, FL, February 17-21, 2007.
35. Bury LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 2004;38:464-72.
36. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoïd" state. *J Trauma* 2001;51:800-14.
37. Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:1747-55.
38. Matot I, Sprung CL. Corticosteroid in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26:627-9.
39. Coursin BD, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-40.
40. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
41. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of low-dose hydrocortisone in septic shock: a double blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
42. McGee DC. Steroid use during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002;16:26-39.
43. Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, West J, Harrison TW, Tattersfield AE, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006;61:405-8.
44. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuû A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251-9.
45. Falciglia M, D'Alessio DA, Almenoff PLMD, Freyberg RW, Diab D, Render ML. Hyperglycemia and mortality in 252,000 critically ill patients. Presented at the 66th scientific sessions of the American Diabetes Association, Washington, DC, June 9-13, 2006.
46. Preiser JC. Comparing the effects of two glucose control regimens by intensive care unit patients (GLUCONTROL). Presented at the 36th critical care congress of the Society of Critical Care Medicine, Orlando, FL, February 17-21, 2007.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye
E-posta: yasarkardali@yahoo.com

