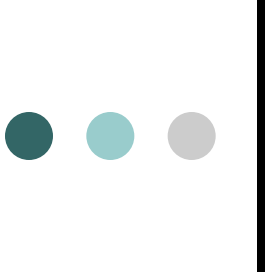


Kritik Hastada

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks

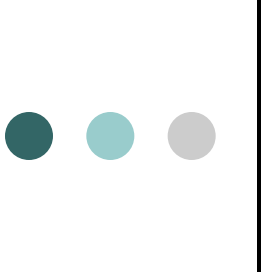
Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

30. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Kongresi 2007
28 Ekim 2007 - Antalya



Strese yanıt araçları

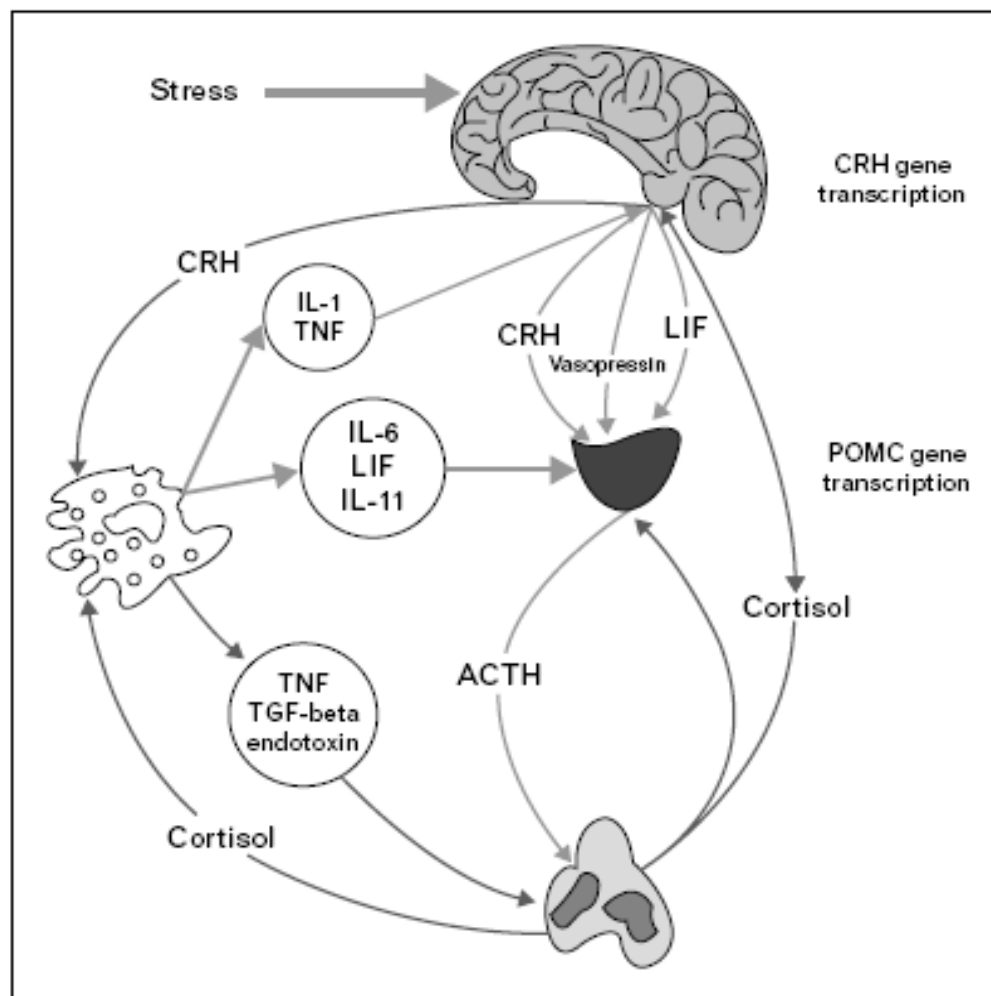
- Sempatoadrenal sistem
- Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal aks

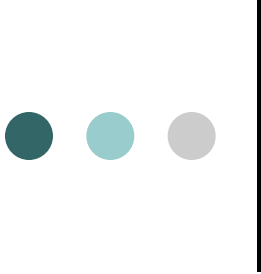


Kritik hastalıkta HPA aks değişiklikleri

Genel Özellikler

- Klasik yol ile HPA aksı uyarılır
- Aktivasyon derecesi stres şiddeti ile orantılıdır
- Dışarıdan uygulanan CRH a, ACTH ve kortizol yanıtı artmıştır
- ACTH dışında uyaranlar da kortizol salınımını sağlayabilir
 - AVP, endotelin, ANF, TNF-alfa, IL-6, IL-1



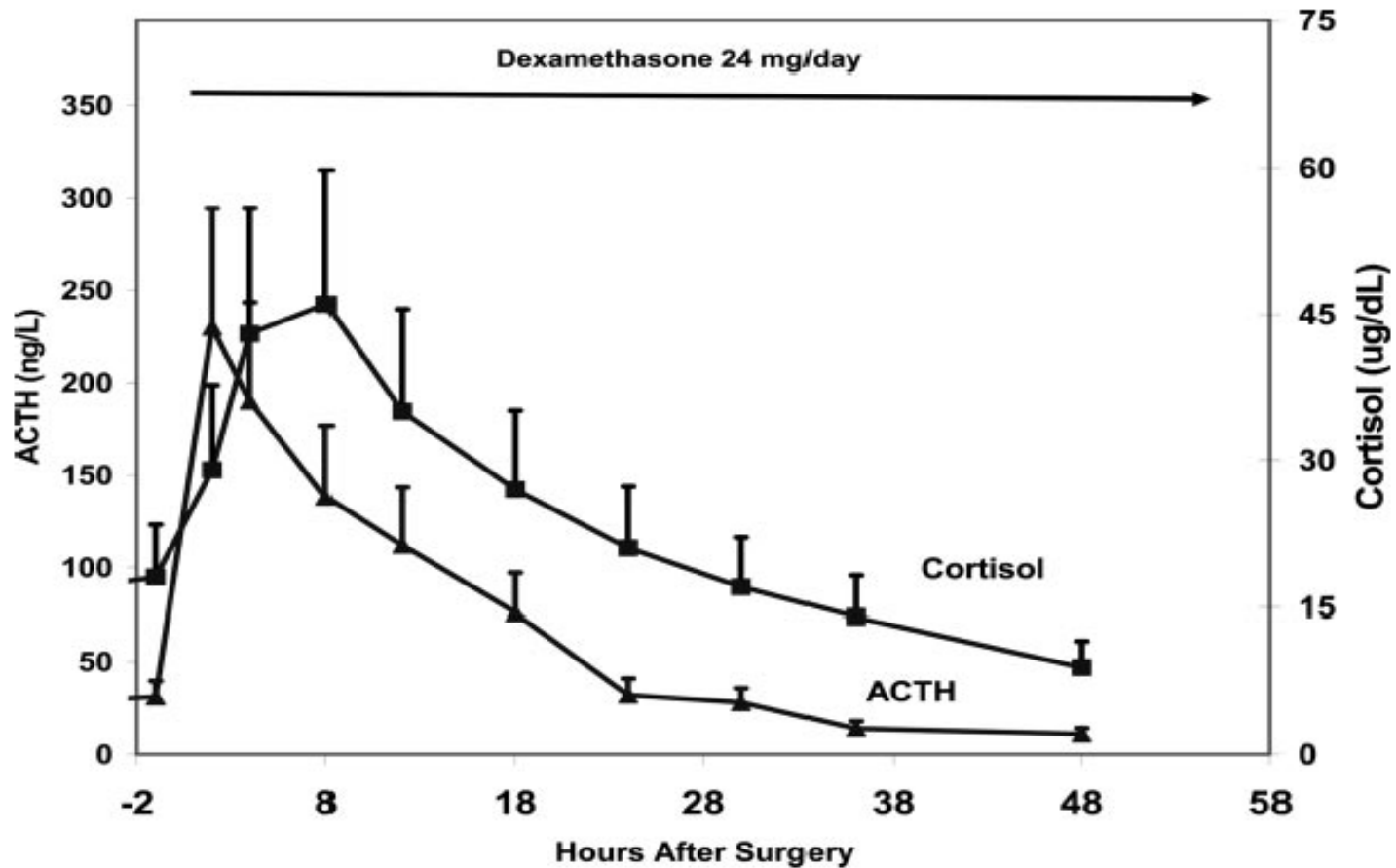


Kritik hastalıkta HPA aks değişiklikleri

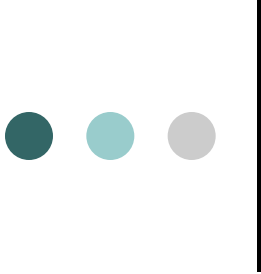
Genel Özellikler

- Klasik yol ile HPA aksı uyarılır
- Aktivasyon derecesi stres şiddeti ile orantılıdır
- Dışarıdan uygulanan CRH a, ACTH ve kortizol yanıtı artmıştır
- ACTH dışında uyaranlar da kortizol salınımını sağlayabilir
 - AVP, endotelin, ANF, TNF-alfa, IL-6, IL-1
- Glukokortikoid klerensinin azalması da etkindir
 - Hepatosellüler fonksiyon kaybı, hepatik kan akımı, renal fonksiyon kaybı, tiroid fonksiyon kaybı
- Dexametazon testleri ile süprese edilemez

Stres sonrası HPA fonksiyonu



Reincke M, JCEM 77:151, 1993

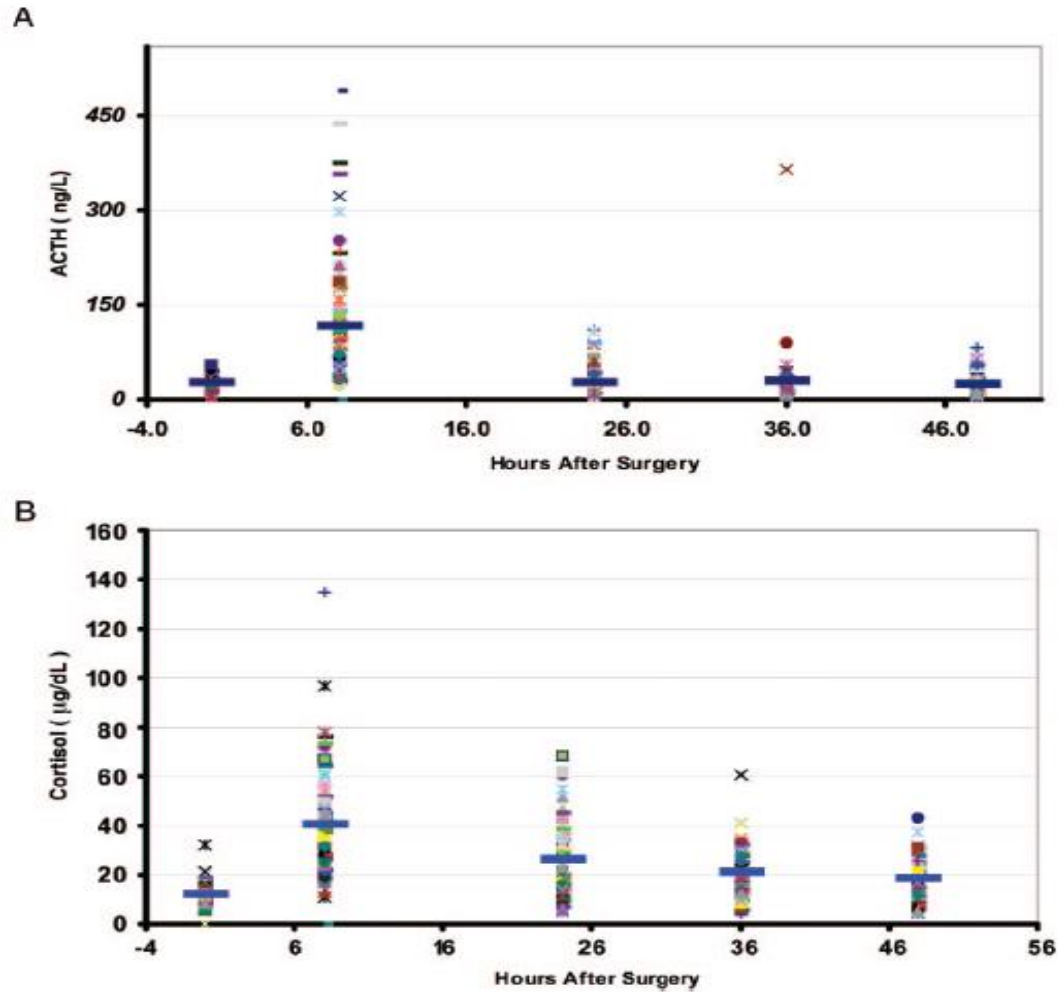


Kritik hastalıkta HPA aks değişiklikleri

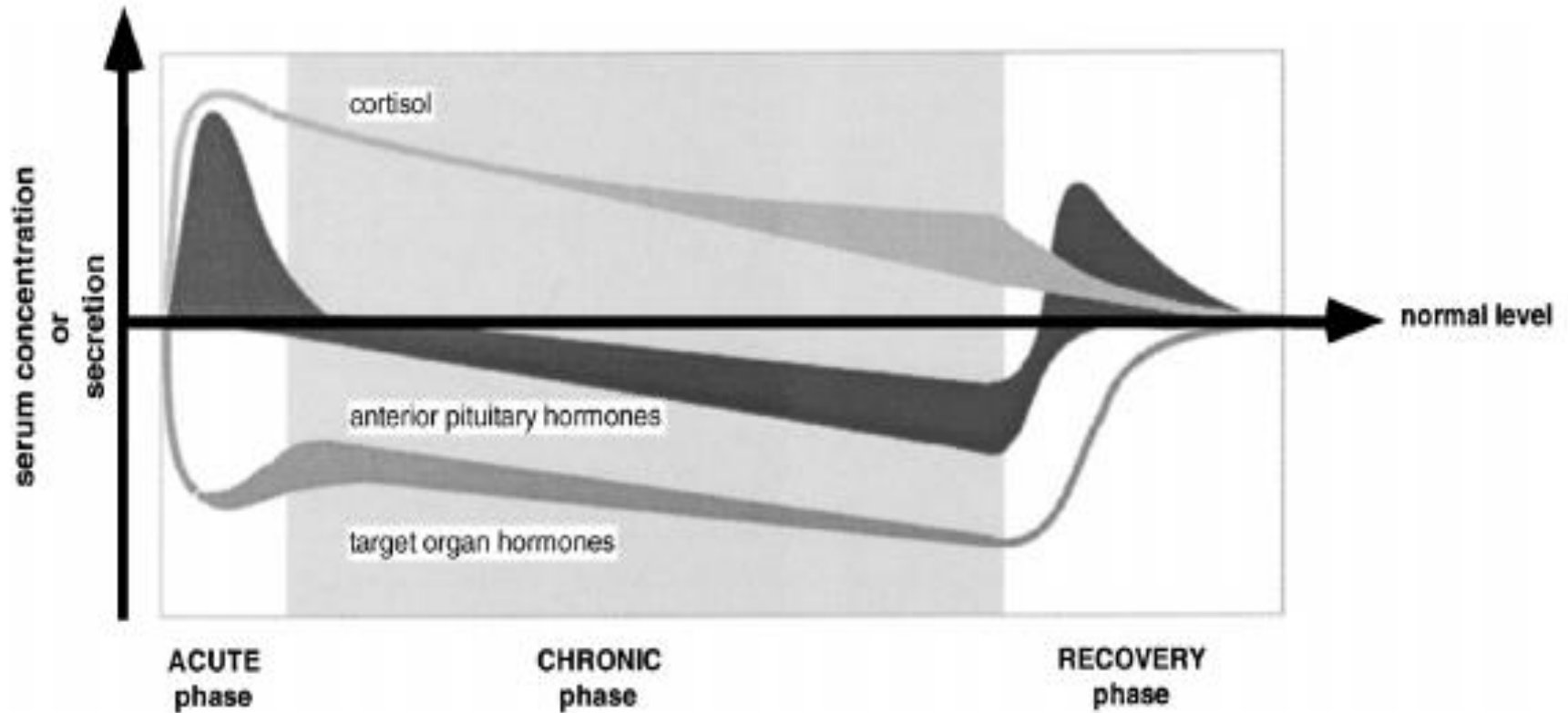
Genel Özellikler

- Klasik yol ile HPA aksı uyarılır
- Aktivasyon derecesi stres şiddeti ile orantılıdır
- Dışarıdan uygulanan CRH a, ACTH ve kortizol yanıtı artmıştır
- ACTH dışında uyaranlar da kortizol salınımını sağlayabilir
 - AVP, endotelin, ANF, TNF-alfa, IL-6, IL-1
- Glukokortikoid klerensinin azalması da etkindir
 - Hepatosellüler fonksiyon kaybı, hepatik kan akımı, renal fonksiyon kaybı, tiroid fonksiyon kaybı
- Dexametazon testleri ile süprese edilemez
- Uzun süreli streste HPA aks yanıtı değişir

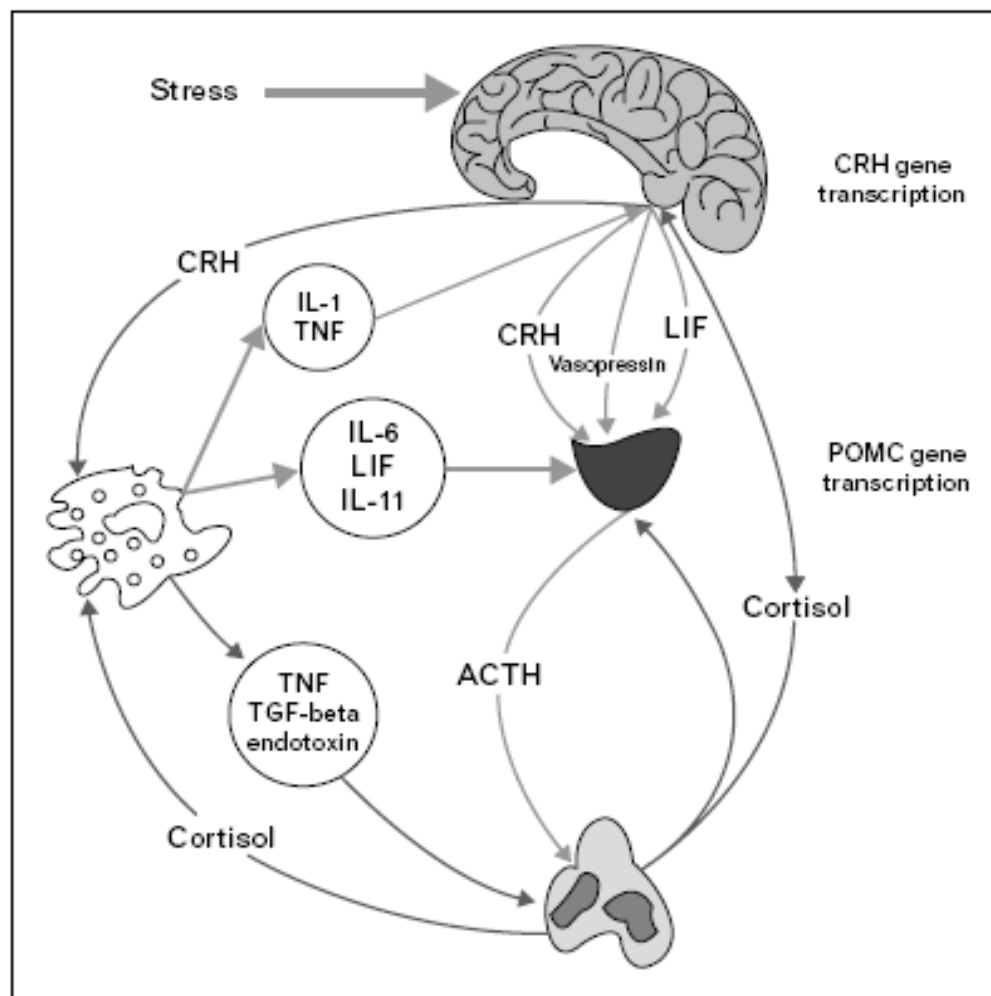
Cerrahi sonrası ACTH ve Kortizol seviyeleri

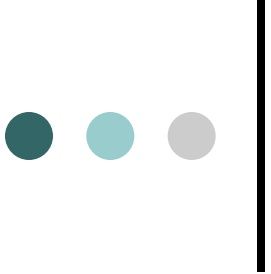


Stresin çeşitli evrelerinde HPA fonksiyonu



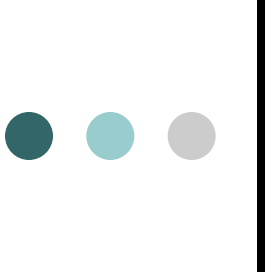
Van den Berghe G, JCEM 83: 1287, 1998





Kortizolün etkileri

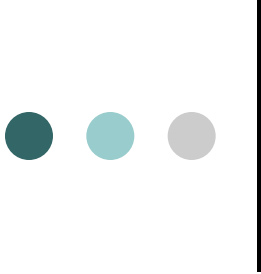
- Glukoneogenez ve diğer metabolik etkiler
- İntravasküler volümün devamlılığı
- Antiinflamatuvar etki
- Vasküler tonus
- Endotelyal devamlılık
- Vazokonstriktörlere yanıtın artması
- NO aracılı vazodilatasyonun inhibisyonu
- Angiotensinojen sentezinin düzenlenmesi



Strese yanıt

- Sıvı elektrolit dengesi için
- Enerji metabolizması için
- Vasküler tonus için
- Endotelyal bütünlük için
- Vasküler permeabilite için
- İnflamasyonun olumsuz etkilerinden korunmak için

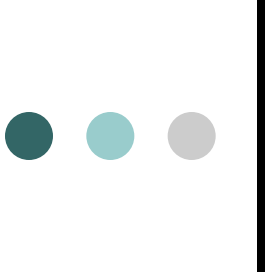
HPA aks yaşamsaldır



Kritik hastalıkta adrenal yetmezlik

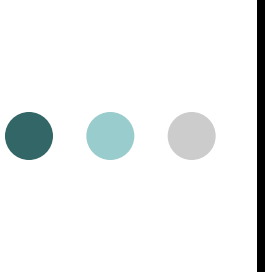
Tartışmalı Konular

- Normaller
- Tanı
- İnsidans
- Tedavi endikasyonu
- Tedavi sonuçları



Adrenal yetmezlik riskli hastalar

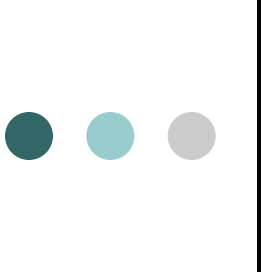
- İlaçlar
 - Steroid, Progestagen, Ketakonazol, Etomidate
- Hipotalamo-pitüiter hastalık anamnezi
- Kombine hipopitüitarizm varlığı
- Multipl otoimmün yetmezlik
- Hiperpigmentasyon
- Kadında pubik-axiller kıllarda azalma
- HIV
- Eozinofili, hipoglisemi, hiponatremi



Kritik hastalıkta adrenal yetmezlik

Yaygın kullanılan testler

- Serum bazal total kortizol seviyesi
 - 15 ug/dl altındaki değerler
- ACTH uyarısına kortizol yanıtı
 - 9 ug/dl üzerinde artış olmaması



Adrenal yetmezliği değerlendirmeyi etkileyen faktörler

- Hastalığın tipi ve şiddeti
- Kritik hastalığın süresi
- Total- Serbest kortizol
- Kortizol assayleri
- Standardize edilmemiş testler
- İlaçlar
- İntravasküler volum-hemodilüsyon
- Glukokortikoid reseptör direnci
- Kişiler arasındaki farklar

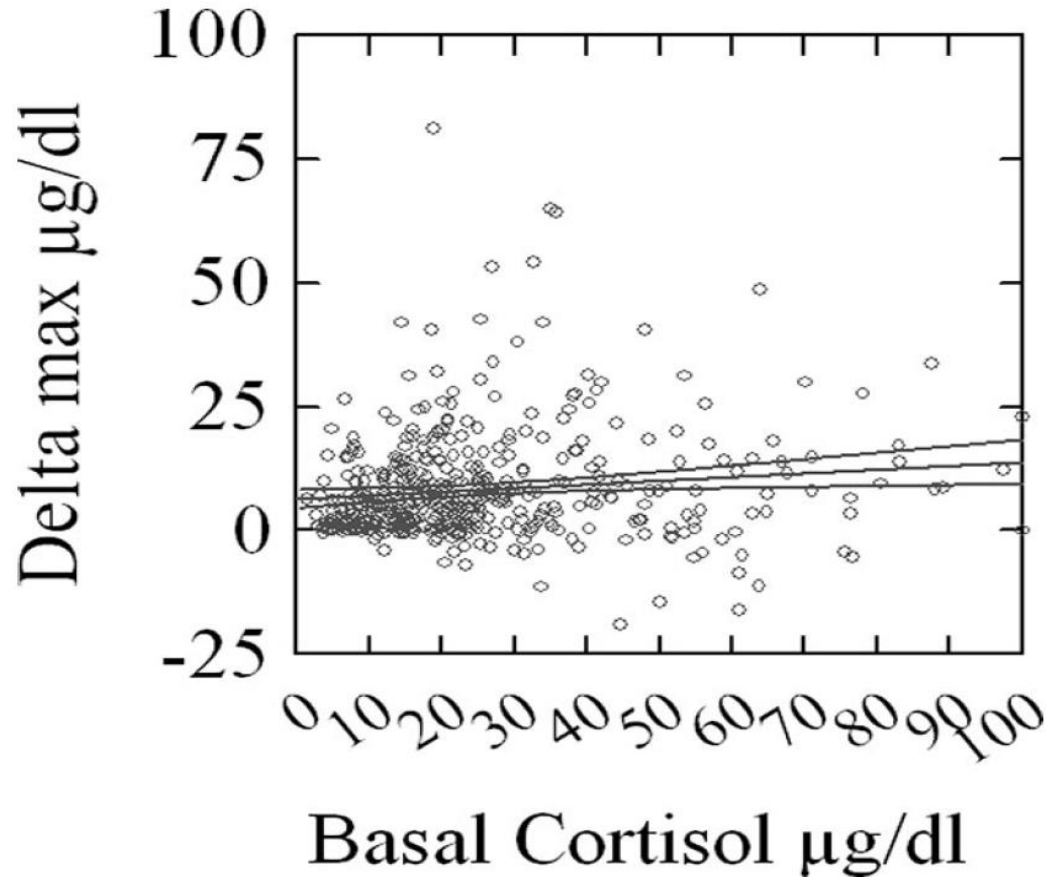
Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study

Diane Lipiner-Friedman, MD; Charles L. Sprung, MD; Pierre François Laterre, MD; Yoram Weiss, MD; Sergey V. Goodman, MD; Michael Vogeser, MD; Josef Briegel, MD; Didier Keh, MD; Mervyn Singer, MD; Rui Moreno, MD; Eric Bellissant, MD, PhD; Djillali Annane, MD, PhD; for the Corticus Study Group

- 20 Avrupa ülkesi yoğun bakım hastaları
- 477 hasta: Sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok
- Dışlama kriterleri
 - Sepsis dışı ciddi hastalığı olanlar, radyasyon tedavisi alanlar, HIV enfeksiyonu olanlar, kardiyopulmoner resüsitasyon, son 1 ay içinde kortikosteroid tedavi alanlar, 24 saat içinde etomidate anestezi alanlar
- Tümüne ACTH uyarı testi uygulanmış
 - 0', 30' ve 60' dakikalarda kortizol ölçümü
- Tedaviye klinisyen karar vermiş
 - 210 (%44) hasta kortizon tedavisi almış
- Hastane ölüm oranı 286/477 (%60)

Corticus Çalışması

ACTH uyarı testi- Bazal kortizol korelasyonu
($r^2 = 0,26$, $p < 0,001$, $n=477$)



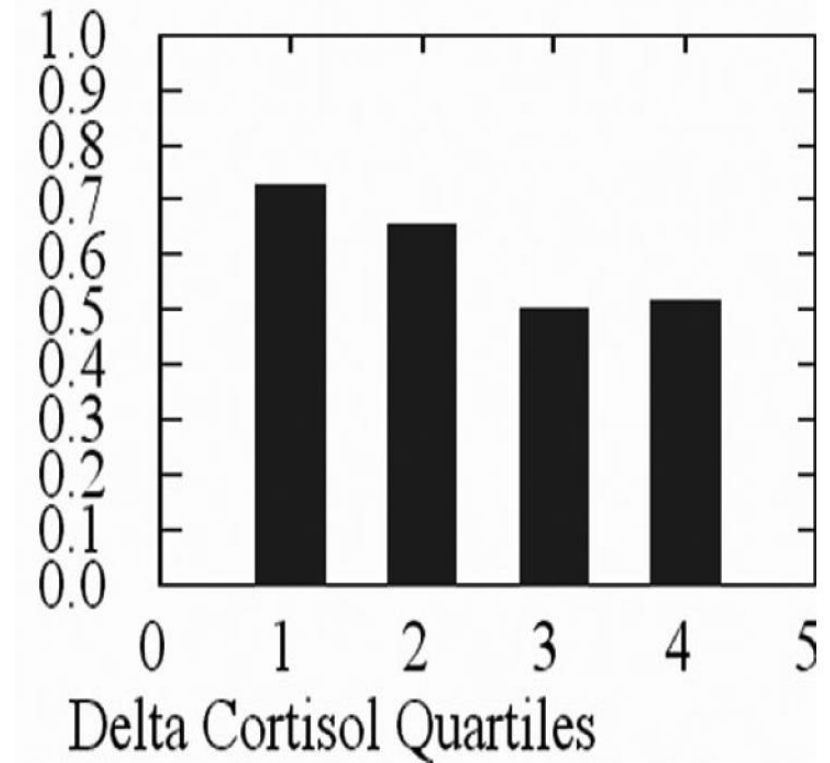
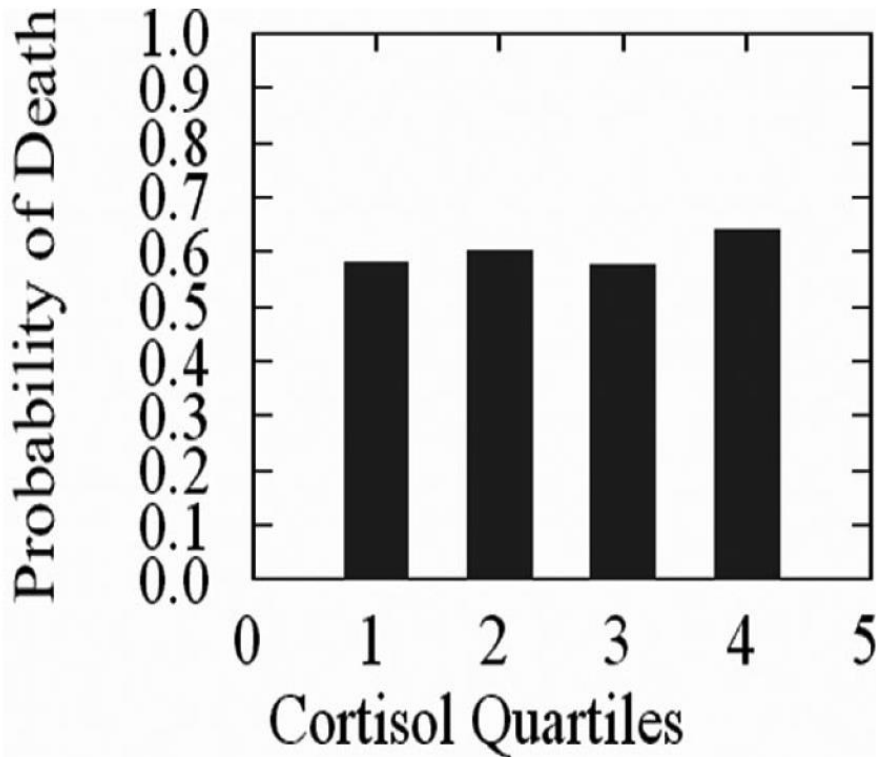
Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study

Diane Lipiner-Friedman, MD; Charles L. Sprung, MD; Pierre François Laterre, MD; Yoram Weiss, MD; Sergey V. Goodman, MD; Michael Vogeser, MD; Josef Briegel, MD; Didier Keh, MD; Mervyn Singer, MD; Rui Moreno, MD; Eric Bellissant, MD, PhD; Djillali Annane, MD, PhD; for the Corticus Study Group

<u>Parametre (ug/dl)</u>	<u>Yaşayanlar (191)</u>	<u>Ölenler (286)</u>	<u>p</u>
0' kortizol	24,3 ± 16,5	29,5 ± 16,5	0,03
30' kortizol	31,6 ± 22,0	31,9 ± 31,4	0,93
60' kortizol	33,9 ± 21,5	33,9 ± 32,3	0,98
Maks. Kortizol	35,2 ± 22,9	37,6 ± 40,2	0,42
30' - 0' kortizol	7,3 ± 11,0	2,8 ± 20,4	0,003
60' - 0' kortizol	9,6 ± 12,3	4,7 ± 23,5	0,003
Δ maks.	10,9 ± 12,9	6,4 ± 22,6	0,006

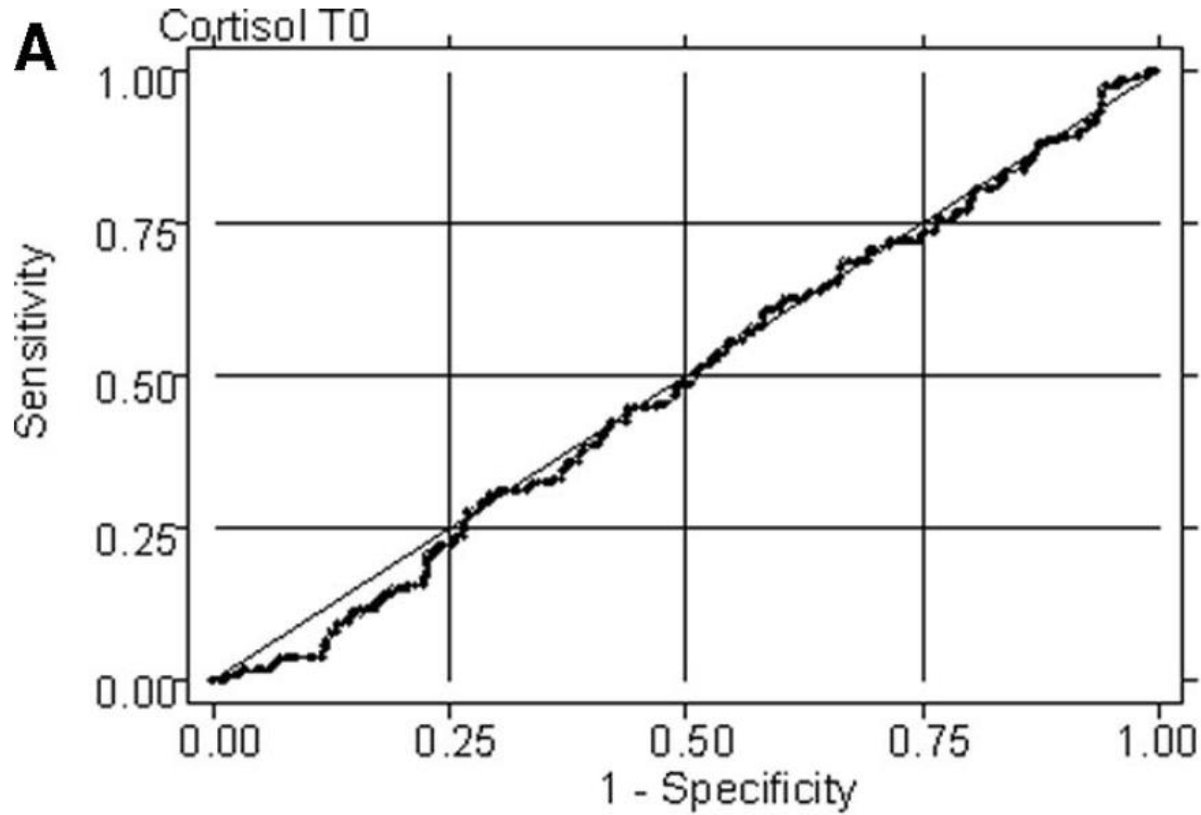
Corticus Çalışması

ACTH uyarı testi ve bazal kortizol sonuçlarına göre hastane mortalitesi



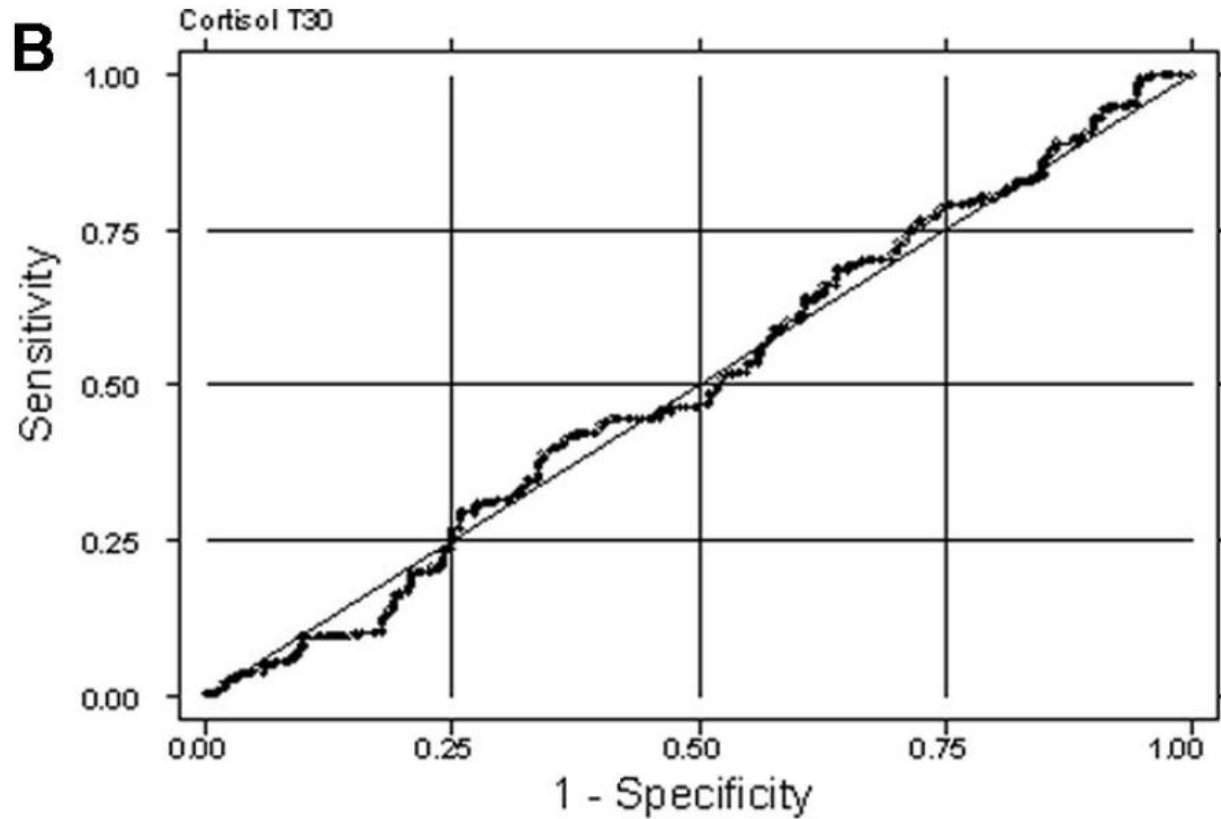
Corticus Çalışması

Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri O' kortizol



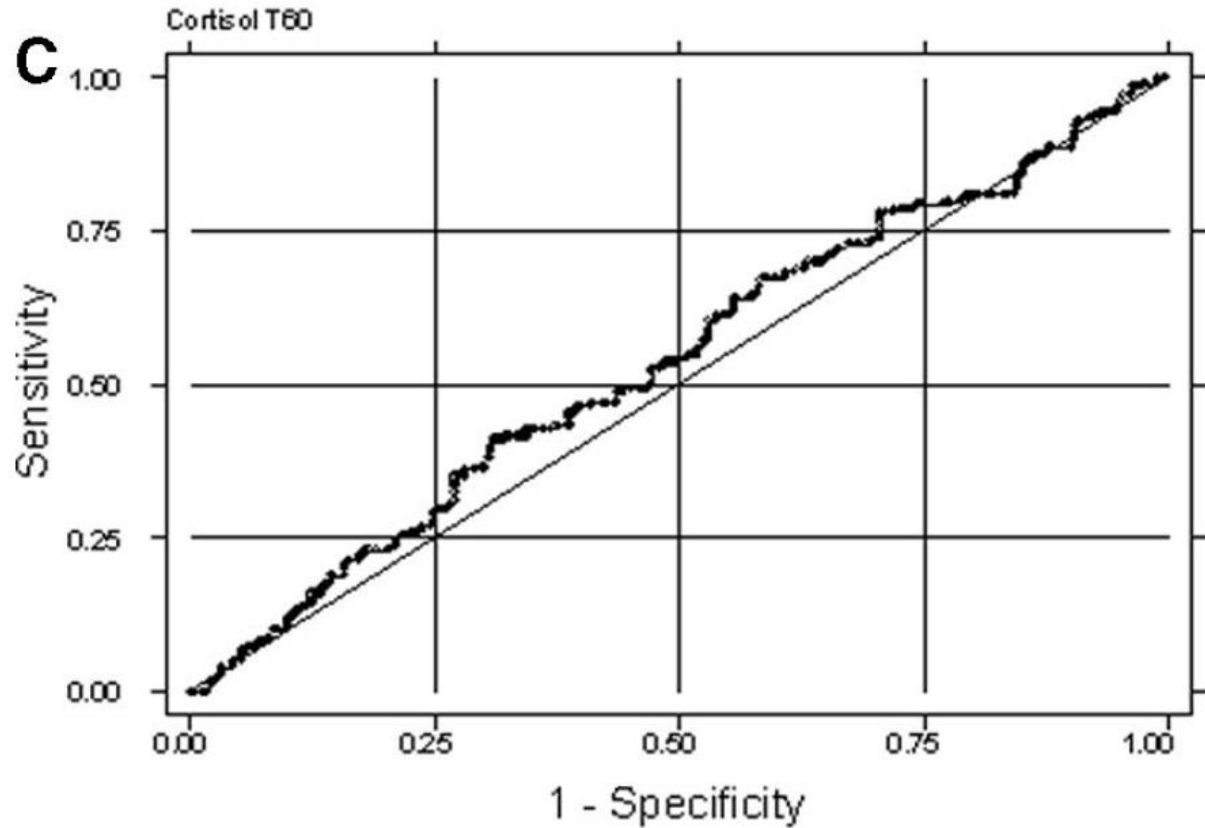
Corticus Çalışması

Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri 30' kortizol



Corticus Çalışması

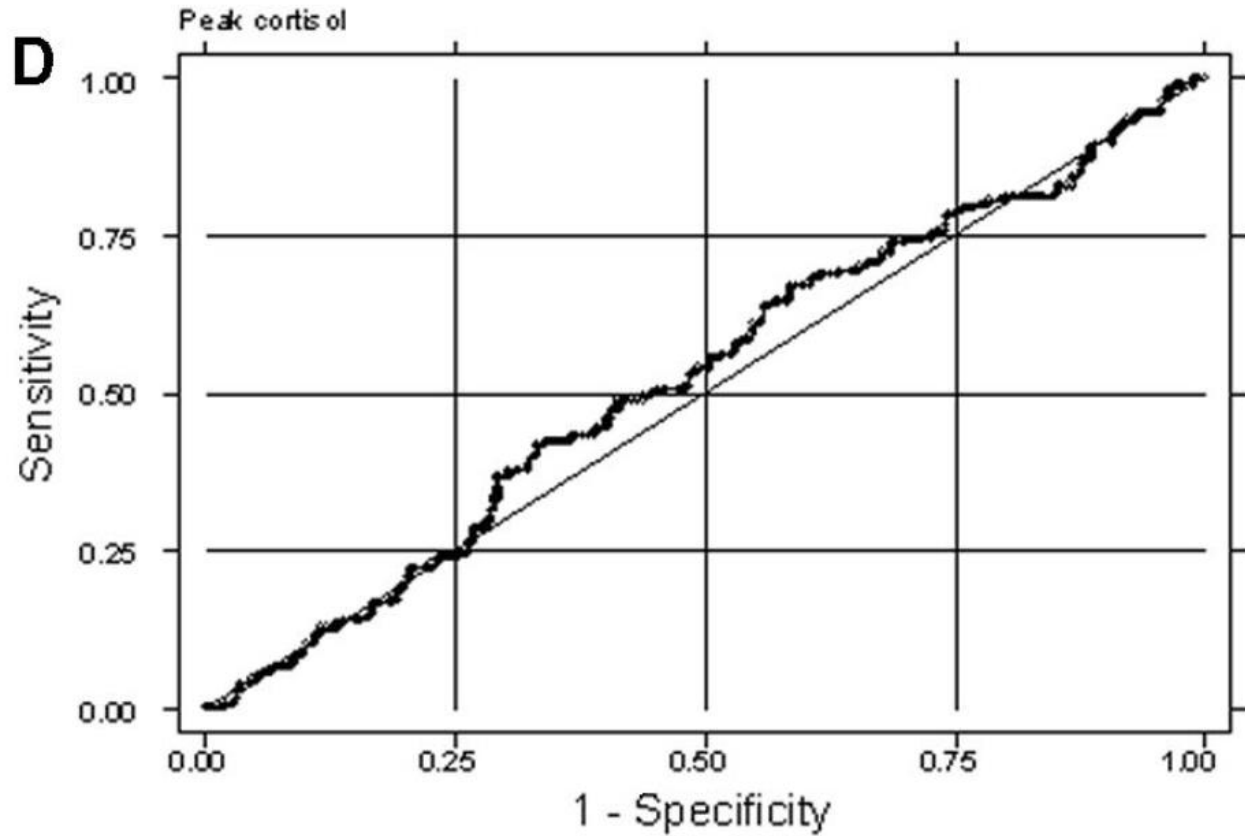
Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri 60' kortizol



Crit Care Med 35(4)1012-8, 2007

Corticus Çalışması

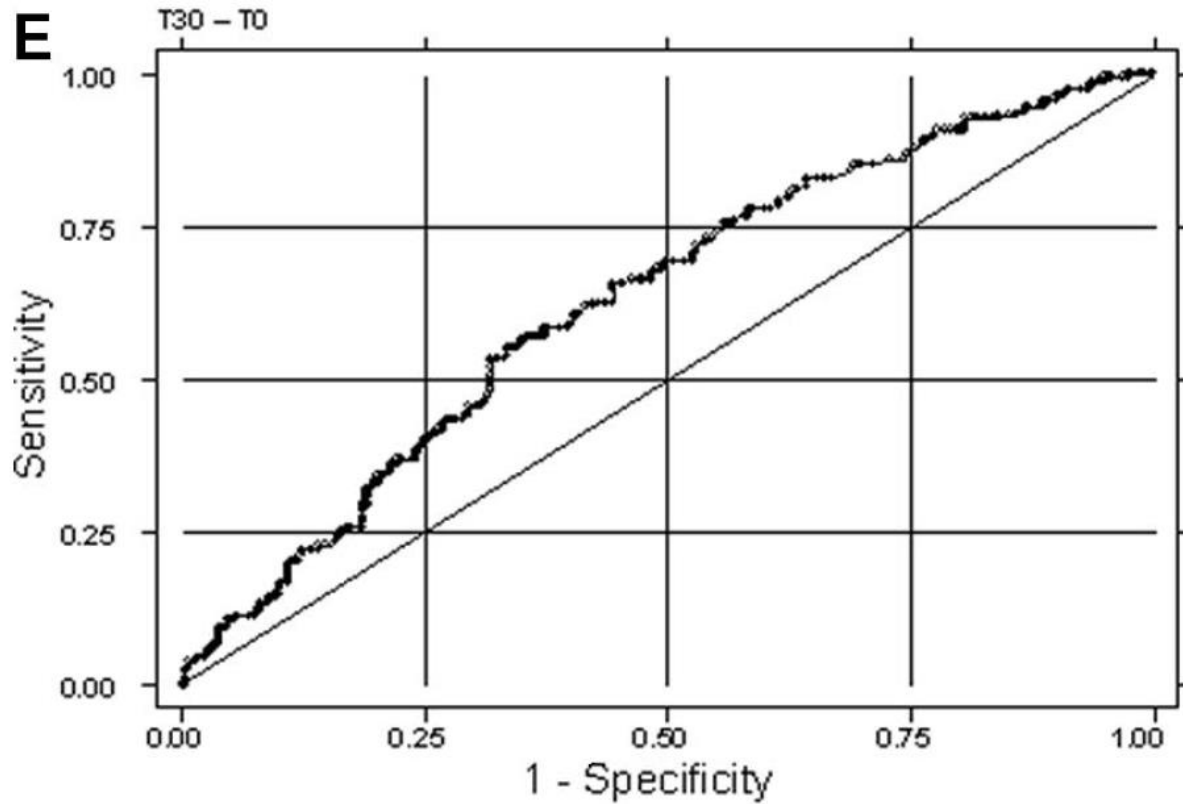
Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri Maks kortizol



Crit Care Med 35(4)1012-8, 2007

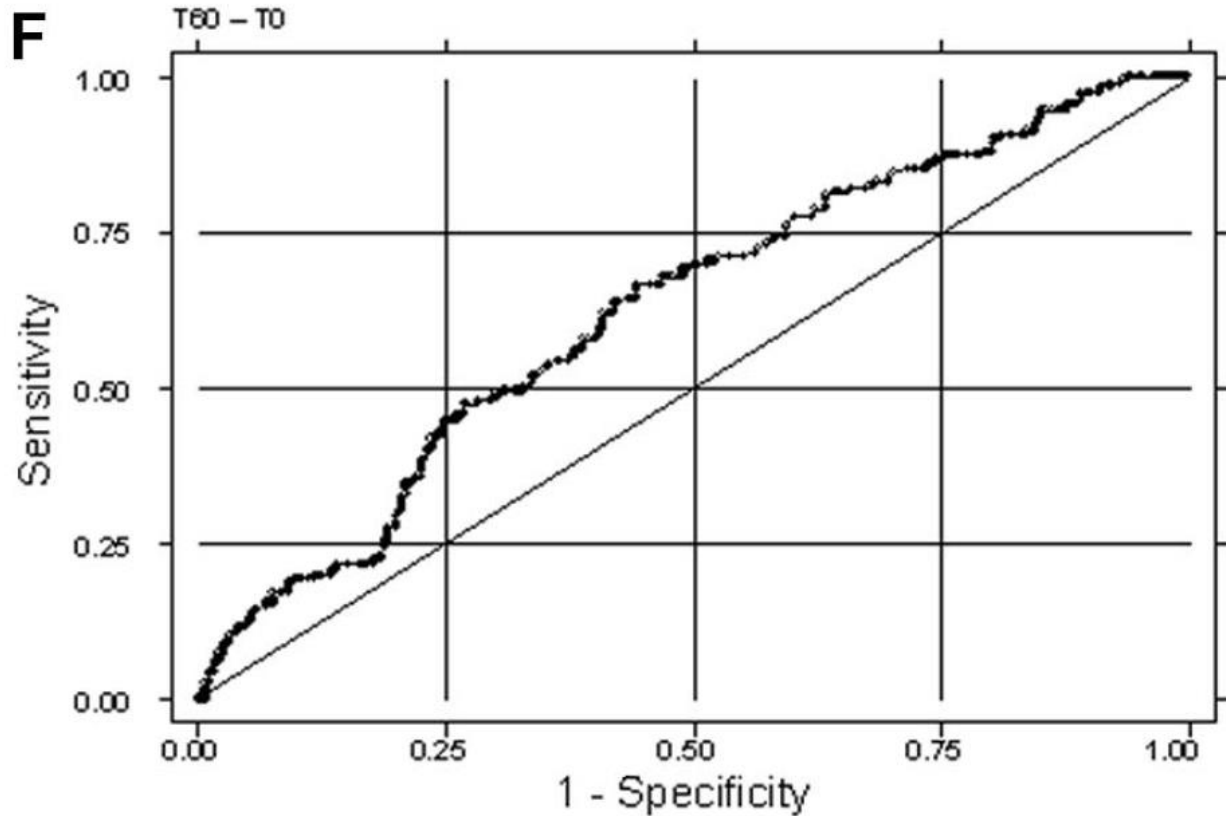
Corticus Çalışması

Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri 30-0 kortizol



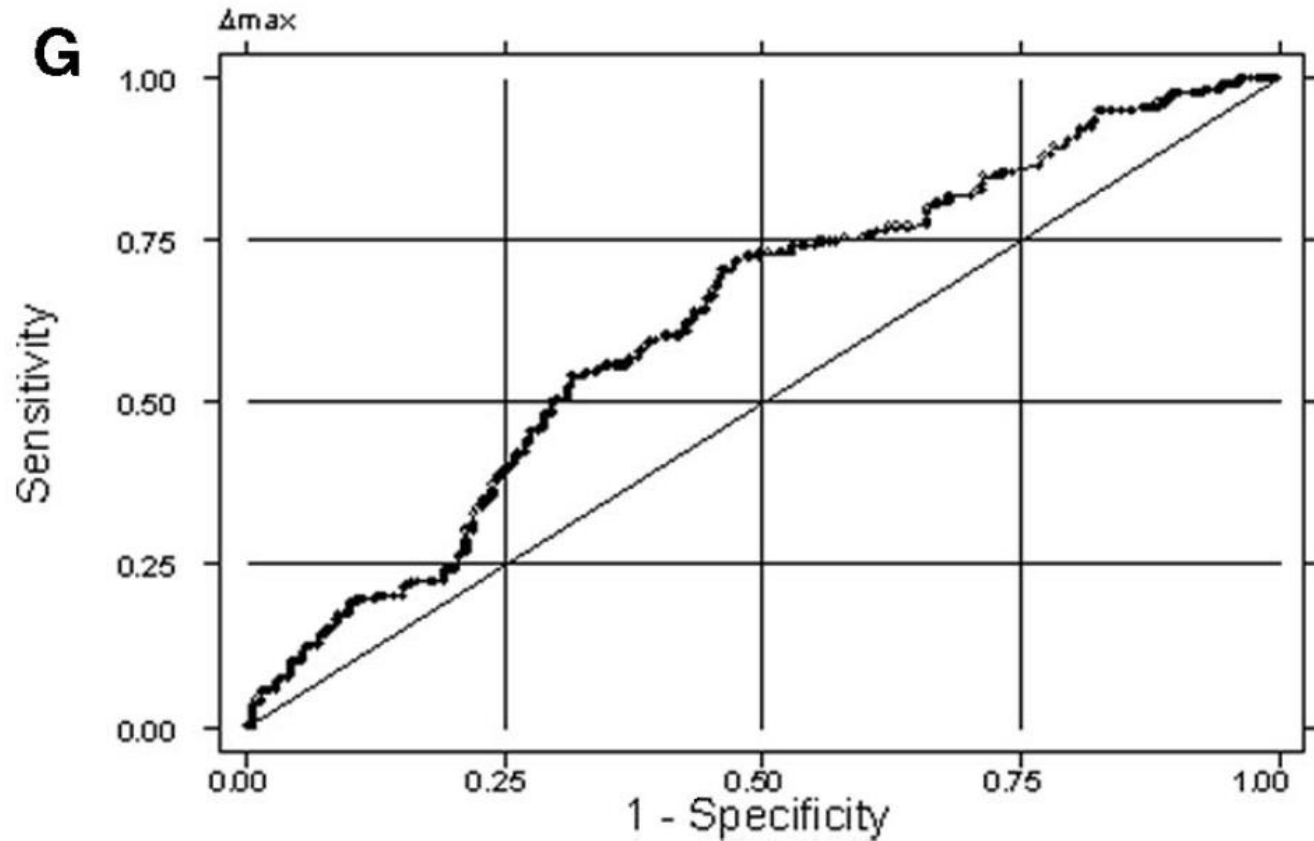
Corticus Çalışması

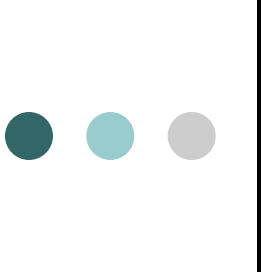
Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri 60-0 kortizol



Corticus Çalışması

Kortizol seviyelerine göre ROC eğrileri Δ maks kortizol

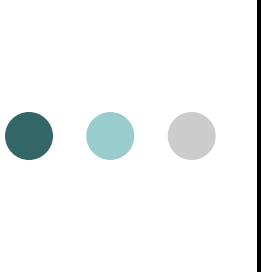




Corticus Çalışması

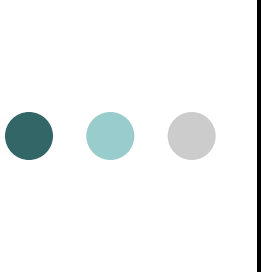
Kortizol seviyelerinin ROC eğrileri altında kalan alanları

Parametre	AUC- ROC
0' kortizol	0,48 ± 0,03
30' kortizol	0,52 ± 0,03
60' kortizol	0,54 ± 0,03
Maks. Kortizol	0,52 ± 0,03
30' - 0' kortizol	0,63 ± 0,03 *
60' - 0' kortizol	0,62 ± 0,03 *
Δ maks.	0,62 ± 0,02 *



Sepsiste adrenal fonksiyon Corticus Çalışması

Parametre	Yaşayanlar (191)	Ölenler (286)	Ölüm olasılığı
0' Kortizol			
< 7.3	21 (11)	25 (9)	0,80
7.3-25	99 (52)	144 (50)	0,97
≥ 25	71 (37)	117 (41)	1,10
Δ Kortizol			
< 9.0	99 (52)	204 (71)	1,38 *
≥ 9.0	92 (48)	82 (29)	0,60
0' veya Δ Kortizol			
< 15 veya < 9	117(61)	221 (77)	1,26 *
≥ 15 veya ≥ 9	74 (39)	65 (23)	0,59



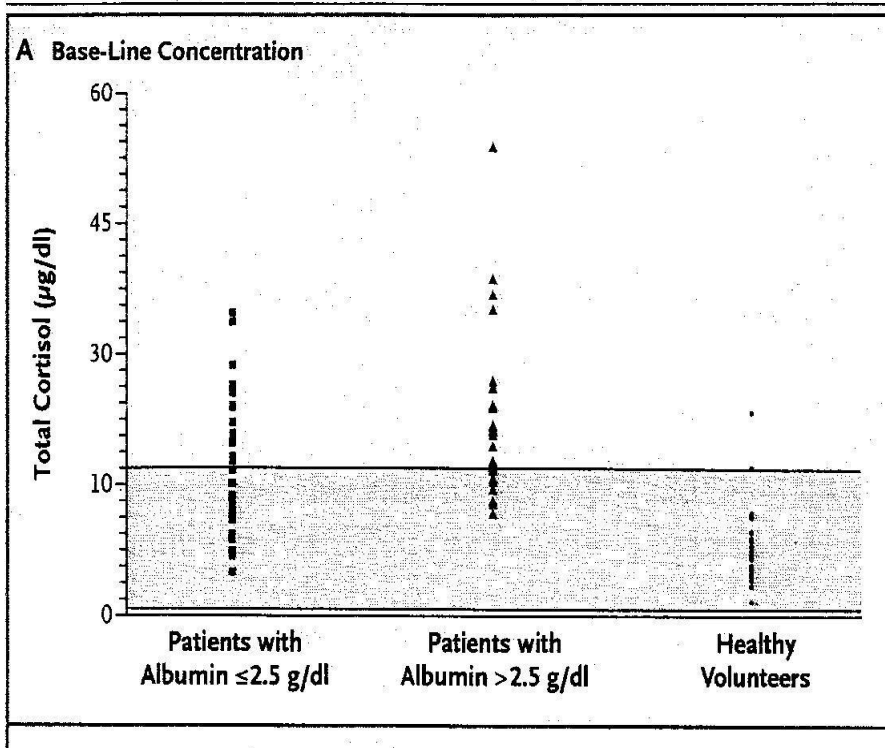
Sepsiste adrenal fonksiyon

Corticus Çalışması- Sonuçlar

- Sepsiste adrenal yetmezlik oranı tanımlanan kritere göre % 10-71 arasında değişir
- Maks kortizol yanıtı en sık 60' elde edilir (yanlış negatif % 4)
- Enfeksiyon tipine ve kaynağına göre ACTH test yanıtı değişmemektedir
- Bazal ve maks kortizol değerleri koreledir
- Bazal kortizol seviyesi hastane mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü değildir
- Maksimum kortizol artışı düşük (< 9 ug/dl) olanlarda mortalite daha yüksektir

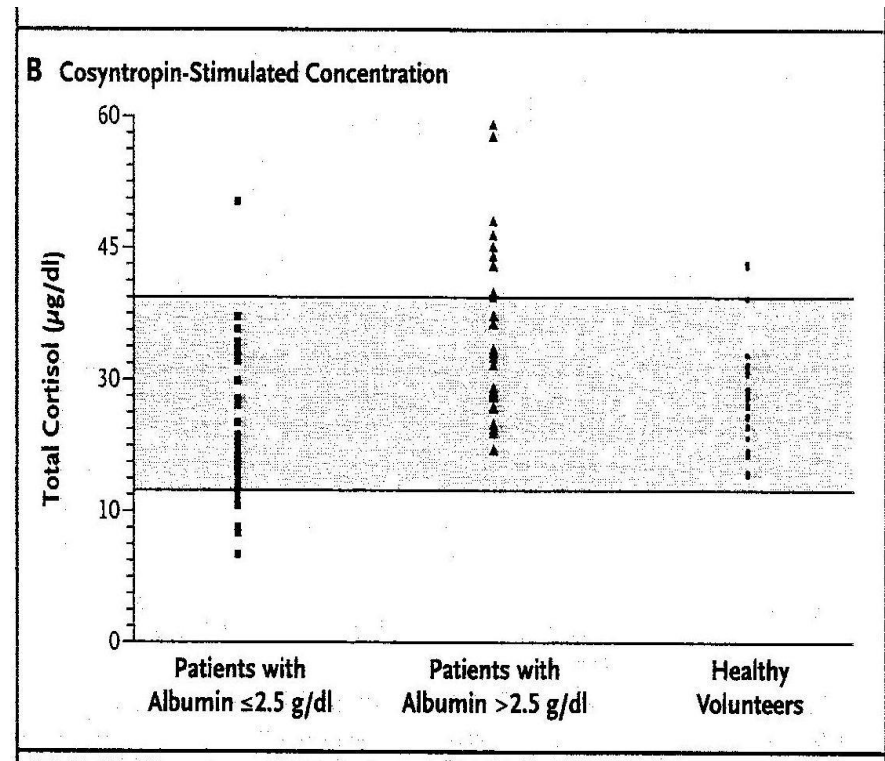
Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients

Amir H. Hamrahian, M.D., Tawakalitu S. Oseni, M.D., and Baha M. Arafah, M.D.



21

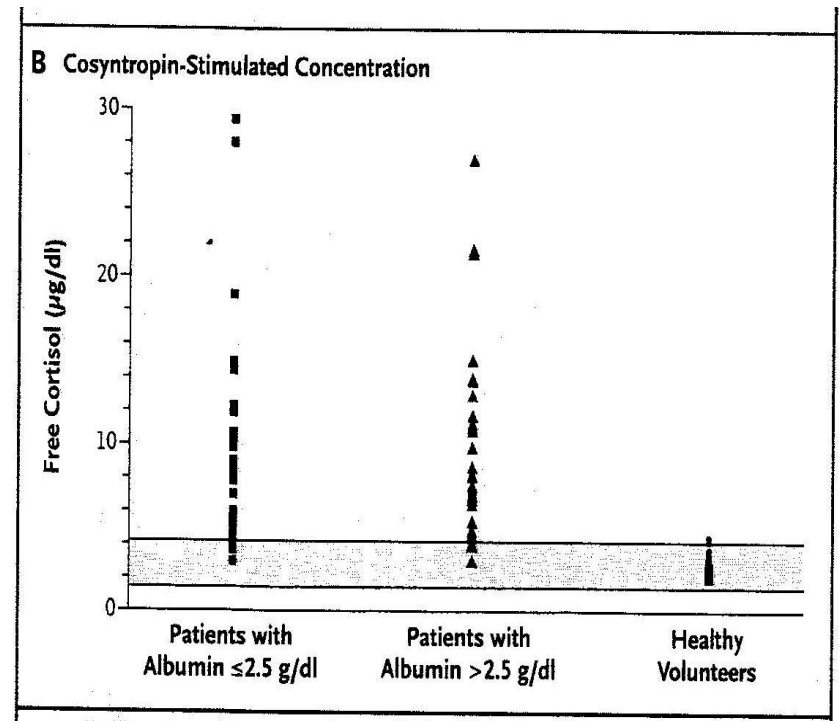
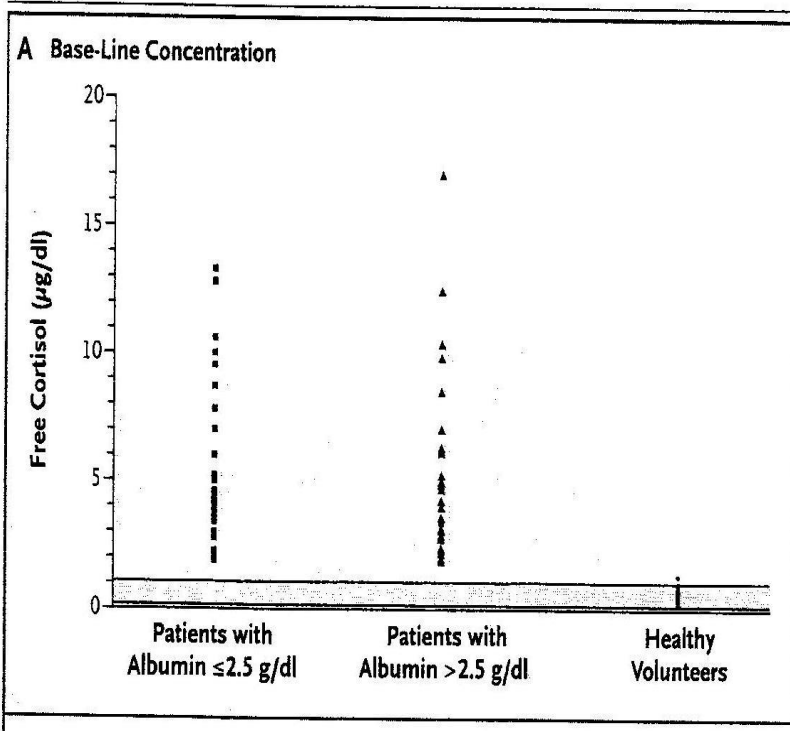
4



14

Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients

Amir H. Hamrahian, M.D., Tawakalitu S. Oseni, M.D., and Baha M. Arafah, M.D.

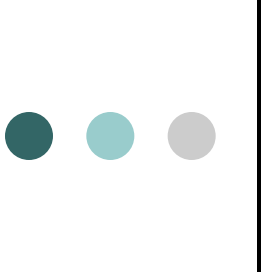


Kritik hastalıkta total ve serbest kortizol Hipoalbuminemi etkisi

Kortizol (ug/dl)	Alb $\leq$ 2.5 (58)	Alb $>$ 2.5 (59)	Kontrol (53)
Bazal total kortizol	14.8 $\pm$ 7.2	21.8 $\pm$ 10.2	8.1 $\pm$ 4.2
Aralık	5.3 - 35.6	13.2 - 65.0	3.8 - 23.7
Bazal serbest kortizol	4.76 $\pm$ 3.82	4.01 $\pm$ 3.04	0.69 $\pm$ 0.37
Aralık	1.3 - 5.91	1.4 - 12.5	0.3 - 1.3

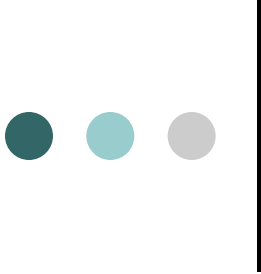
Kritik hastalıkta total ve serbest kortizol Hipoalbuminemi etkisi

Kortizol (ug/dl)	Alb $\leq$ 2.5 (58)	Alb $>$ 2.5 (59)	Kontrol (53)
Bazal total kortizol	14.8 $\pm$ 7.2	21.8 $\pm$ 10.2	8.1 $\pm$ 4.2
Aralık	5.3 - 35.6	13.2 - 65.0	3.8 - 23.7
Bazal serbest kortizol	4.76 $\pm$ 3.82	4.01 $\pm$ 3.04	0.69 $\pm$ 0.37
Aralık	1.3 - 5.91	1.4 - 12.5	0.3 - 1.3
ACTH uyarılı total	25.0 $\pm$ 9.9	36.5 $\pm$ 9.7	27.9 $\pm$ 5.9
Aralık	10 - 5.5	22 - 65	18.1 - 43.7
ACTH uyarılı serbest	9.11 $\pm$ 5.91	9.21 $\pm$ 4.95	3.12 $\pm$ 1.23
Aralık	3.8 - 29.4	3.1 - 25.6	1.8 - 6.7



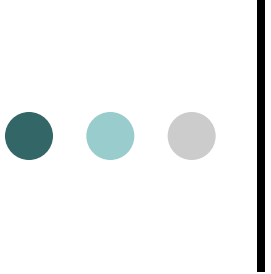
Kritik hastalıkta total ve serbest kortizol Hipoalbuminemi etkisi

Parametre	Alb $\leq$ 2.5 (58)	Alb $>$ 2.5 (59)	Kontrol (53)
Transkortin (mg/l)	23.5 $\pm$ 9.6	29.8 $\pm$ 12.9	35.2 $\pm$ 8.6
Serbest/Total kortizol oranı (%)			
Bazal	34.8 $\pm$ 31.0	18.3 $\pm$ 9.7	9.2 $\pm$ 3.9
ACTH sonrası	38.3 $\pm$ 22.3	24.9 $\pm$ 12.9	11.5 $\pm$ 4.5



Kritik hastalıkta total ve serbest kortizol Sonuçlar

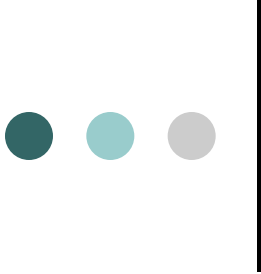
- Kritik hastalarda plazma serbest kortizol konsantrasyonu 7-10 kat artmaktadır
- ACTH uyarısı ile plazma serbest kortizol konsantrasyonu artışı sağlanmaktadır
- Hipoalbuminemili hastalardaki serbest kortizol fraksiyonu normoalbuminemililere göre daha fazladır
- Total kortizol ölçümleri ile adrenal yetmezlik yanlış pozitif oranı yüksek bulunur.
- Serbest kortizol seviyesine göre kritik hastalıkta yetmezlik değerleri önermişlerdir
 - Bazal serum serbest kortizol seviyesi < 2.0 ug/dl
 - ACTH uyarılı serbest kortizol seviyesi < 3.1 ug/dl



Kritik hastalıkta adrenal yetmezlik

Yaygın kullanılan testler

- Serum bazal total kortizol seviyesi
 - 15 ug/dl altındaki değerler
- ACTH uyarısına kortizol yanıtı
 - 9 ug/dl üzerinde artış olmaması



Kritik hastalıkta adrenal yetmezlik

Diğer testler

- İnsülin hipoglisemi testi
- Metirapon testi
- CRH uyarısına ACTH ve kortizol yanıtı
- ACTH a DHEA-S yanıtı
- Tükrük kortizol ölçümü
- Düşük doz ACTH (1 ug) kortizol yanıtı

Kritik hastalıkta adrenal yetmezlik

Özet

- Görülme olasılığı % 0-70 arasında değişmektedir
- Tanı için yeterli güvenilirlikte test yoktur
 - Bazal kortizol: $< 15 \text{ ug/dl}$ $> 34 \text{ ug/dl}$
 - Δ kortizol $< 9 \text{ ug/dl}$??
- Serbest kortizol ölçümü yaygınlaşana dek adrenal yetmezlik tanısı için klinik yaklaşım uygulanmalıdır
- Adrenal yetmezlik klinik şüpheli hastalarda tedavi verilmelidir
- Yüksek doz steroid uygulamaları zararlı olabilir
- Steroid tedavisi kısa süreli olmalıdır