

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SEPTİK VE NONSEPTİK KRİTİK HASTALIKLI**  
**ÇOCUKLARDA DÜŞÜK DOZ KORTİKOTROPİN**  
**TESTİ İLE SÜRRENAL BEZ FONKSİYONLARININ VE**  
**PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ\***

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SÜLEYMAN ATAY**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülay Karagüzel**

**TRABZON 2010**

\* Bu çalışma Karadeniz Teknik üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi tarafından 2008.114.003.7 proje kodu ile desteklenmiştir

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki katkıları nedeniyle, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gülay Karagüzel'e, laboratuvar ortamının hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Orhan Değer'e, biyokimyasal çalışmaları yapan Sayın Dr. Ayşenur Turan'a, istatistiksel planlamayı yönlendiren Sayın Prof. Dr. Gamze Çan'a ve istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Asuman Yavuzyılmaz'a ve Pediatri Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|   | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|---|------------------------|
| 1. GİRİŞ  | 1                      |
| 2. GENEL BİLGİLER   | 2                      |
| 2.1.1 Kritik hastalık tanımı ve kritik hastalıklar            | 2                      |
| 2.1.2 İnfeksiyöz kritik hastalıklar                           | 2                      |
| 2.1.3 Noninfeksiyöz kritik hastalıklar                        | 3                      |
| 2.2 Kritik hastalarda kullanılan skorlama sistemleri          | 4                      |
| 2.2.1 PRISM skorlaması  | 4                      |
| 2.2.2 Modifiye Glasgow koma skorlaması                        | 5                      |
| 2.3 Kritik hastalıklarda endokrin değişiklikler               | 6                      |
| 2.3.1 Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen değişiklikleri       | 6                      |
| 2.3.2 Hipotalamo-hipofizer-tiroid eksen değişiklikleri        | 7                      |
| 2.3.3 İnsülin ve glukagondaki değişiklikler                   | 7                      |
| 2.3.4 Kalsiyum, paratiroid hormon ve vitamin D değişiklikleri | 8                      |
| 2.3.5 Hipofizer-gonadal eksen değişiklikleri ve DHEAS         | 8                      |
| 2.3.6 Diğer endokrin değişiklikler                            | 8                      |
| 2.4 Kritik hastalıklarda inflamatuvar mediyatörler            | 9                      |
| 2.4.1 Sitokinler  | 9                      |
| 2.4.1.1 Tümör nekrozis faktör - $\alpha$                      | 9                      |
| 2.4.1.2 İnterlökin-6  | 9                      |
| 2.4.1.3 İnterlökin-10   | 10                     |
| 2.4.2 Prokalsitonin   | 10                     |
| 2.4.3 İskemi modifiye albümin                                 | 10                     |
| 2.5 Sürrenal glandlar   | 11                     |
| 2.5.1 Anatomi ve histolojisi                                  | 11                     |
| 2.5.2 Fiziyojisi  | 11                     |
| 2.5.2.1 Adrenal steroid biyosentezi                           | 11                     |
| 2.5.2.2 Adrenal steroid sentezinin kontrolü                   | 12                     |
| 2.5.2.3 Adrenal steroidlerin etkileri ve metabolizması        | 13                     |
| 2.6 Glukokortikoid fonksiyon ile ilişkili testler             | 14                     |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| <b>2.6.1</b> | Bazal kortizol ve ACTH ölçümü                                     | 14 |
| <b>2.6.2</b> | Kortikotropin uyarı testi   | 15 |
| 2.6.2.1      | Standart doz kortikotropin uyarı testi                            | 15 |
| 2.6.2.2      | Düşük doz kortikotropin uyarı testi                               | 15 |
| <b>2.6.3</b> | Kortikotropin salgılatıcı hormon uyarı testi                      | 16 |
| <b>2.6.4</b> | İnsülin tolerans testi  | 16 |
| <b>2.6.5</b> | Metirapon testi   | 16 |
| <b>2.6.6</b> | Üriner serbest kortizol ve 17-hidroksikortikosteroidlerin atılımı | 16 |
| <b>2.7</b>   | Adrenal yetmezlik   | 16 |
| <b>2.7.1</b> | Tanımı ve sınıflaması   | 16 |
| 2.7.1.1      | Primer adrenal yetmezlik  | 17 |
| 2.7.1.2      | Sekonder adrenal yetmezlik  | 17 |
| 2.7.1.3      | Subklinik adrenal yetmezlik                                       | 17 |
| <b>2.7.2</b> | Adrenal yetmezliğin klinik ve laboratuvar bulguları               | 18 |
| <b>2.7.3</b> | Adrenal yetmezliğin tedavisi                                      | 19 |
| <b>2.8</b>   | Kritik hastalıkta glukokortikoid tedavinin yeri                   | 20 |
| <b>3.</b>    | MATERYAL VE METOD   | 21 |
| <b>3.1</b>   | Hastalar  | 21 |
| <b>3.2</b>   | Biyokimyasal ölçümler   | 23 |
| <b>3.3</b>   | İstatistiksel analiz  | 24 |
| <b>4.</b>    | BULGULAR  | 25 |
| <b>5.</b>    | TARTIŞMA  | 39 |
| <b>6.</b>    | SONUÇLAR VE ÖNERİLER  | 54 |
| <b>7.</b>    | ÖZET  | 56 |
| <b>8.</b>    | SUMMARY   | 57 |
| <b>9.</b>    | KAYNAKLAR   | 58 |

## KISALTMALAR

|         |  |
|---------|--|
| AAV     | : Aşkar adrenal yetmezlik                              |
| ACE     | : Anjiotensin dönüştürücü enzim                        |
| ACTH    | : Adrenokortikotropik hormon                           |
| ADH     | : Antidiüretik hormon                                  |
| APACHE  | : Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi    |
| AVP     | : Arginin vasopresin                                   |
| AY      | : Adrenal yetmezlik                                    |
| BH      | : Büyüme hormonu                                       |
| BİD     | : Bozulmuş insülin direnci                             |
| CBG     | : Kortizol bağlayıcı globulin                          |
| CRH     | : Kortikotropin salgılatıcı hormon                     |
| ÇOY     | : Çoklu organ yetmezliği                               |
| DHEA    | : Dihidroepiandrosteron                                |
| DHEAS   | : Dihidroepiandrosteron sülfat                         |
| DKA     | : Diyabetik ketoasidoz                                 |
| DNA     | : Deoksiribonükleik asit                               |
| FSH     | : Folikül uyarıcı hormon                               |
| GHRH    | : Büyüme hormonu salgılatıcı hormon                    |
| GK      | : Glukokortikoid                                       |
| GKS     | : Glasgow koma skoru                                   |
| GnRH    | : Gonadotropin salgılatıcı hormon                      |
| HHA     | : Hipotalamo-hipofizer-adrenal                         |
| IGF-1   | : İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1                   |
| IGFBP-3 | : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein – 3 |
| İD      | : İnsülin direnci                                      |
| İL-1    | : İnterlökin - 1                                       |
| İL-2    | : İnterlökin - 2                                       |
| İL-6    | : İnterlökin - 6                                       |
| İL-8    | : İnterlökin - 8                                       |
| İL-10   | : İnterlökin – 10                                      |
| İL-13   | : İnterlökin – 13                                      |

|                 |  |
|-----------------|--|
| İMA             | : İskemi modifiye albümin              |
| INF- $\gamma$   | : İnterferon – $\gamma$                |
| KB              | : Kan basıncı                          |
| LH              | : Lüteinizan hormon                    |
| MV              | : Mekanik ventilasyon                  |
| NF- $\kappa$ B  | : Nüklear faktör- $\kappa$ B           |
| PKT             | : Prokalsitonin                        |
| PRISM           | : Pediatrik mortalite riski            |
| PRL             | : Prolaktin                            |
| PTH             | : Paratiroid hormon                    |
| PYBÜ            | : Pediatrik yoğun bakım ünitesi        |
| RAA             | : Renin-Anjiotensin-Aldosteron         |
| rT <sub>3</sub> | : Revers T <sub>3</sub>                |
| SAY             | : Subklinik adrenal yetmezlik          |
| SD              | : Standart deviasyon                   |
| SF-1            | : Steroidojenik faktör - 1             |
| SIYS            | : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu |
| ST <sub>3</sub> | : Serbest T <sub>3</sub>               |
| ST <sub>4</sub> | : Serbest T <sub>4</sub>               |
| T <sub>3</sub>  | : Triiyodotiroksin                     |
| T <sub>4</sub>  | : Tiroksin                             |
| TA              | : Tansiyon arteriyel                   |
| TH              | : Yardımcı T hücresi                   |
| TNF- $\alpha$   | : Tümör nekrozis - $\alpha$            |
| TRH             | : Tirotropin salgılatıcı hormon        |
| TSH             | : Tiroid uyarıcı hormon                |
| VMA             | : Valin mandelik asit                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde mevcut modern yaşam destek cihazları ve tedavide kullanılan ilaçlara rağmen yoğun bakım gerektiren kritik hastalarda ölüm riski hala yüksektir. Ölüm nedeni genellikle sepsis ve çoklu organ yetmezliğidir. Büyüyen organizma olması nedeniyle kritik hastalıklı çocuklar özel bir gruptur ve hormonal yanıtlarının farklı olması da kritik hastalığı çocuklarda daha karmaşık hale getirmektedir. Pediatrik septik şokta patofizyolojik mekanizma erişkinlerden farklı olduğundan sıvı refrakter şoklu çocuklar inotropik tedaviye daha iyi yanıt verirler ve mortalite erişkinlere göre daha düşüktür. Pediatrik kritik hastalardaki nöroendokrin değişikliklerin anlaşılması, tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemlidir.

Çocuklarda en sık görülen kritik hastalıklar sepsis ve septik şok başta olmak üzere infeksiyöz nedenlerdir. Noninfeksiyöz kritik hastalıkların sıklığı çocuklarda daha düşük olup genellikle ağır intoksikasyonlar, multipl travmalar, yanıklar, ağır endokrin ve metabolik bozukluklardan oluşmaktadır.

Kritik hastalık esnasında yeterli adrenal fonksiyonun önemi bilinmekle birlikte bu çocuklarda adrenal yetmezliğin sıklığı ve tedavi yaklaşımı konusunda henüz uzlaşa sağlanamamıştır. Oysa kritik hastalıklı çocuklarda adrenal yetmezliğin klinik olarak tanınması zordur ve adrenal yetmezlik eşlik ettiğinde prognoz kötüleşmektedir. Prognoz için öngörü kriterlerinin bilinmemesi bu hastalardaki diğer bir sorundur.

Çalışmamızın amacı;

1. Kritik hastalıklı çocuklarda aşikâr ve subklinik adrenal yetersizliğin tanısını erken koyabilmek, sıklığını belirlemek ve bu konu hakkındaki literatür eksikliğinin giderilmesine katkıda bulunmak,
2. Sepsisli ve sepsis dışı kritik hastalıkların adrenal fonksiyona etkilerini ve adrenal yetmezlik sıklığını belirlemek,
3. Kritik hastalıklı çocuklarda adrenal fonksiyon dışındaki faktörleri (serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, tiroid uyarıcı hormon, paratiroid hormon, kalsiyum, albümin, iskemi modifiye albümin, prokalsitonin, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) değerlendirmek ve bu faktörlerin prognozu öngörebilme açısından önemini saptamaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KRİTİK HASTALIK TANIMI VE KRİTİK HASTALIKLAR**

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

Solunum sistemi hastalıkları, kardiyak ve nörolojik hastalıklar, akut karaciğer, böbrek ve adrenal yetmezlik çocuklardaki en önemli kritik hastalıklar. Kritik hastalıklar infeksiyöz ve noninfeksiyöz olarak sınıflandırılabilir (3).

#### **2.1.1 İNFEKSİYÖZ KRİTİK HASTALIKLAR**

Çocuklarda kritik hastalığın en sık nedeni infeksiyon hastalıklarıdır. İnfeksiyöz kritik hastalıkların en önemli nedeni ise sepsis ve septik şoktur. Sepsis kanıtlanmış veya olası infeksiyon varlığında gelişen sistemik inflamasyon yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun en önemli nedeni sepsistir (3).

Günümüzde sepsiste erken tanı ve tedavi ile mortalite oranı azalmış olmasına rağmen halen çocuklarda ölüm nedenleri arasında ilk sıralardadır. Sepsis erken tanınıp tedavi edilmezse ağır sepsis, septik şok, çoklu organ disfonksiyon sendromu ve sonunda ölüme neden olabilir. Septik şoklu hastalarda mortalite oranı değişmekle birlikte %40 civarında bildirilmektedir (3). Tablo 1'de uluslararası pediatrik sepsis tanımlaması görülmektedir.

Özellikle yenidoğanlar sepsis açısından yüksek risk altındadır. İlk üç ay içindeki bebekler B grubu streptokok ve meningokoklara bağlı sepsis ve menenjitte yatkındırlar. İlk üç aydan sonra ve daha büyük çocuklarda ise Streptococcus pnömonia, Haemophilus influenza tip B ve Neisseria meningitis'e bağlı sepsis ve menenjitler ön plana çıkmaktadır. Hastanede yatan hastalarda koagülaz negatif stafilokoklar, penisilin dirençli streptokoklar, psödomonas aeroginosa ve Escherichia coli sepsisi akla gelmelidir (3). İnfeksiyöz kritik hastalığın bir başka nedeni bakteriyemidir. Lokal bir infeksiyondan kaynaklanabileceği gibi primer olarak da gelişebilir.



**Tablo I.** Uluslararası pediatrik sepsis tanımlaması (3).

| <b>Hastalık</b>                                      | <b>Kriterler</b>  |
|--|---|
| <b>1.İnfeksiyon</b>                                  | Kanıtlanmış infeksiyon veya infeksiyon olasılığının klinik veya laboratuvar olarak yüksek olduğu tablo  |
| <b>2.Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS)</b> | Aşağıdaki dört kriterden en az ikisi; bu kriterlerden biri anormal vücut ısısı veya lökosit sayısı olmalıdır <ul style="list-style-type: none"><li>• Rektal ısı &gt;38,5 °C veya &lt;36 °C</li><li>• Taşikardi: herhangi bir uyarandan olmaksızın kalp hızının &gt; +2SD üzerinde olması; veya 0.5-4 saatten fazla taşikardi; veya &lt;1 yaşın altında 0.5 saatten fazla süren bradikardi</li><li>• Takipne: Solunum sayısının &gt; +2 SD olması; veya genel anestezi ve nöromusküler hastalık ile ilişkisiz mekanik ventilatör ihtiyacı</li><li>• Lökositoz veya lökopeni ve çomak sayısının &gt;%10 olması</li></ul>  |
| <b>3.Sepsis</b>                                      | SIYS ile birlikte kanıtlanmış veya yüksek oranda infeksiyon olasılığı   |
| <b>4.Ağır sepsis</b>                                 | Sepsis ile birlikte aşağıdaki durumlardan birinin olması; <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kardiyovasküler organ disfonksiyonu<ul style="list-style-type: none"><li>*40 ml/kg izotonik 1 saatte verilmesine rağmen hipotansiyon; yaşa göre &lt;5. persentil, yaşa göre sistolik KB &lt; 2SD olması veya</li><li>*normal kan basıncının devamı için vazoaaktif ilaç ihtiyacının olması veya</li><li>*takibinde aşağıdakilerden ikisinin olması;<ul style="list-style-type: none"><li>• Baz açığı &gt;5mEq/L olan açıklanamayan metabolik asidoz</li><li>• Artmış laktat düzeyi</li><li>• Oligüri: üriner output &lt; 0.5 ml/kg/saat</li><li>• Kapiler dolum zamanının &gt;5 saniye olması</li><li>• Merkezi sıcaklığın periferik göre &gt;3 °C</li></ul></li></ul></li><li>2. Sol kalp yetmezliği olmaksızın akciğer radyografisinde bilateral infiltrasyon ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının ≤300 mmHg olması ile tanımlanan akut respiratuvar distres sendromu veya sepsise ek olarak iki veya daha fazla organ disfonksiyonu olması</li></ol> |
| <b>5.Septik şok</b>                                  | Sepsisle birlikte kardiyovasküler organ disfonksiyonunun olması   |
| <b>6.Çoklu organ disfonksiyonu</b>                   | Medikal önlem alınmadığında homeostazis bozukluğu ve yaygın organ hasarı  |

### 2.1.2 NONİNFEKSİYÖZ KRİTİK HASTALIKLAR

İnfeksiyon dışı nedenlerle de SIYS gelişerek kritik hastalık tablosuna sebep olabilir. En önemli noninfeksiyöz nedenler; ağır intoksikasyonlar, multipl travmalar, yanıklar, ağır endokrin ve metabolik bozukluklardır. Kaza ve ağır yaralanma durumlarında da noninfeksiyöz kritik hastalık tablosu gelişmektedir (2,3).

Yaralanmalar, yaşamın ilk birkaç ayından sonra çocukluk ve adölesan döneminde görülen önlenebilir ölüm nedenlerindedir. Bu yaşlardaki çocuklarda kazalar ve sonrasındaki yaralanmalar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yaralanmalar bir ile dört yaş arasındaki çocuklarda ölümlerin %45'inden sorumludur. Adölesan

dönemindeki ölümlerin ise %70'i yaralanmalara bağlıdır. Çocukluk yaş grubunda başlıca yaralanmalar motorlu araç yaralanmalarıdır (3).

Zehirlenmeler bir maddenin vücuda zarar verecek miktarda ağız, solunum, deri, göz, damar yolu gibi farklı yollardan vücuda alınması sonucunda meydana gelir ve yaşamı tehdit edebilir. Çocukluk yaşındaki zehirlenmelerin çoğu beş yaşından önce oluşmaktadır. İlk yaşta anne ve babanın verdiği ilaçlar, iki ile üç yaşlarında ev temizleme maddeleri, üç ile beş yaşlarında ise dolapta saklanan ilaçlarla zehirlenmeler sıktır. Ölümler sıklıkla amitriptilin ve aspirin gibi ilaçların aşırı doz alımı, zehirli mantar yenmesi veya karbonmonoksit inhalasyonu sonrası gelişmektedir. Ülkemizde veteriner hekimlikte ve tarım ilacı olarak kullanılan amidraz intoksikasyonuna da sık rastlanmaktadır (4).

Çocuklarda görülen diğer yaralanmalardan olan yanıklar ve yabancı cisim aspirasyonları ilk iki yaşta görülürken, intiharlar adolesan dönemde yaygındır (3,4).

## 2.2 KRİTİK HASTALARDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

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

Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde aşağıdaki skorlamalar kullanılmaktadır; **2.2.1 Pediyatrik mortalite risk (PRISM: The Pediatric risk of mortality) skoru:** Fizyolojik stabilite indeksinin revizyonu sonucu geliştirilmiştir. Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde (PYBÜ) hastaların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve son yıllarda PRISM-III adı altında geliştirilmiştir. PRISM ile elde edilen puanın mortalite riski açısından önemi belirleyicidir. Hastanın aldığı puan ve bu puana denk gelen rölatif mortalite riski Tablo II'de görülmektedir. PRISM-III'te yaşlara göre modifiye değerler esas alınarak Tablo III'de belirtilen 17 parametreye göre puanlama yapılmaktadır (5).

**Tablo II.** Pediyatrik mortalite risk skoruna göre rölatif mortalite riski

| PRISM-III puanı | Rölatif mortalite riski |
|-----------------|-------------------------|
| 0 puan          | Çok düşük risk          |
| 1-4 puan        | Düşük risk              |
| 5-14 puan       | Orta derecede risk      |
| 15-29 puan      | Yüksek risk             |
| ≥30 puan        | Çok yüksek risk         |

**Tablo III.** PRISM-III değerlendirme tablosu

| Parametreler                        | Yenidoğan                                  | Süt çocuğu | Çocuk               | Adolesan | Puan |
|-------------------------------------|--|------------|---------------------|----------|------|
| Sistolik TA (mmHg)                  | 40-55                                      | 45-65      | 55-75               | 65-85    | 3    |
|                                     | <40  | <45        | <55                 | <65      | 7    |
| Ateş ( <sup>0</sup> C)              | Tüm yaşlarda <33°C veya >40°C olması       |            |                     |          | 3    |
| Mental durum                        | Tüm yaşlarda stupor ve koma hali (GKS<8)   |            |                     |          | 5    |
| Kalp hızı (atım/dakika)             | 215-225                                    | 215-225    | 185-205             | 145-155  | 3    |
|                                     | <225                                       | >225       | >205                | >155     | 4    |
| Pupil refleksi                      | Tüm yaşlar: bir pupil fiiks, pupil>3mm     |            |                     |          | 7    |
|                                     | Tüm yaşlar: her iki pupil fiiks, pupil>3mm |            |                     |          | 11   |
| Asidoz                              | Tüm yaşlar: pH: 7.0 - 7.28                 |            |                     |          | 2    |
|                                     | Tüm yaşlar: pH <7.0                        |            |                     |          | 6    |
| pCO2 (mmHg)                         | Tüm yaşlar: pCO2: 50-75                    |            |                     |          | 1    |
|                                     | Tüm yaşlar: pCO2 >75                       |            |                     |          | 3    |
| Arteriyel pO2 (mmHg)                | Tüm yaşlar: pO2: 42.0-49.9                 |            |                     |          | 3    |
|                                     | Tüm yaşlar: pO2 <42.0                      |            |                     |          | 6    |
| Glukoz (mg/dl)                      | Tüm yaşlarda <40 mg/dl veya >400 mg/dl     |            |                     |          | 2    |
| Potasyum (mEq/l)                    | Tüm yaşlarda >6.9 mEq/l                    |            |                     |          | 3    |
| Üre (mg/dl)                         | >75  | >80        | >80                 | >115     | 2    |
| Kreatinin (mg/dl)                   | Yenidoğan: >4.5, Diğer yaşlarda: >5.4      |            |                     |          | 3    |
| PT ve PTT (saniye)                  | Yenidoğan                                  |            | Diğer yaşlar        |          | 3    |
|                                     | PT>21 veya PTT > 85                        |            | PT>22 veya PTT > 57 |          |      |
| Beyaz küre (x10 <sup>3</sup> /µL)   | Tüm yaşlarda <3000/mm <sup>3</sup>         |            |                     |          | 4    |
| Trombositler (x10 <sup>3</sup> /µL) | Plt: 100.000-200.000                       |            |                     |          | 2    |
|                                     | Plt:50.000-100.000                         |            |                     |          | 4    |
|                                     | Plt: <50.000                               |            |                     |          | 5    |

**2.2.2 Modifiye Glasgow koma skalası:** Pediatrik Glasgow koma skalası (GKS) önce travmalı hastalar için geliştirilmiş, daha sonra modifiye edilmiştir. Modifiye GKS’de puan arttıkça prognozunun iyi olacağı anlaşılır. Kritik eşik değer sekiz kabul edilir ve ≤8 artmış mortalite riskini ve mekanik ventilasyon (MV) gereksinimini işaret ederken, 3 en kötü 15 en iyi prognozu, 9 ve 12 arası orta, 13 ve üzeri hafif beyin hasarını gösterir (3,6). Tablo IV’te bilinç bozukluğu olan çocukların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan Modifiye GKS gösterilmiştir (6).

**Tablo IV.** Modifiye Glasgow koma skalası

| Yanıt       | Yanıtın şekli                             |                             | Puan |
|-------------|---|-----------------------------|------|
| Göz açma    | Spontan                                   |                             | 4    |
|             | Sesli uyararla                            |                             | 3    |
|             | Ağrılı uyararla                           |                             | 2    |
|             | Yanıt yok                                 |                             | 1    |
| Sözel yanıt | <b>Büyük çocuk</b>                        | <b>Bebek ve küçük çocuk</b> |      |
|             | Oryante                                   | Gülümseme                   | 5    |
|             | Konfüze                                   | Teselli edilebilir ağlama   | 4    |
|             | Uygunsuz sözler                           | Susturulamayan ağlama       | 3    |
|             | Anlamsız sözler                           | Huysuz ve ajite             | 2    |
|             | Yanıt yok                                 | Yanıt yok                   | 1    |
| Motor yanıt | Emirlere uyuyor ve Ağrılı lokalize ediyor |                             | 5    |
|             | Geri çekiliyor, irkiliyor                 |                             | 4    |
|             | Fleksiyon                                 |                             | 3    |
|             | Ekstansiyon                               |                             | 2    |
|             | Yanıt yok                                 |                             | 1    |

### 2.3 KRİTİK HASTALIKLARDA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

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

#### 2.3.1 Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Eksen Değişiklikleri

HHA eksen strese genel adaptasyonda esas rol oynayıp kardiyovasküler, metabolik ve immünolojik homeostazda vazgeçilmez öneme sahiptir. İnflamasyon esnasında sitokinler aracılığıyla direkt veya indirekt olarak HHA eksen aktivitesinde artış olur. Sitokinlerin etkisiyle hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) salınır ve bunlar da adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımının artmasına yol açar. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) hem CRH salınımını hem de hipofiz bezinde ACTH salınımını uyarır (2,7). Sitokinler aynı zamanda sürrenal korteksi uyararak glukokortikoid (GK) sekresyonunu arttırırlar. CRH salınımını takiben kanda artan ACTH, sürrenal korteksi uyararak artmış metabolik substrat ihtiyacını ve immün/inflamatuvar yanıtı düzenleyen GK'ler (kortizol) ile intravasküler sıvının damar içerisinde tutulmasını sağlayan mineralokortikoidlerin (aldosteron) salınımı gerçekleşir. Aynı zamanda sempatik

sinir sistemi tarafından epinefrin ve norepinefrin salınır, böylece damar düz kaslarında vazokonstriksiyon ve inotropik yanıt gerçekleşir. İkincil olarak uyarılan arka hipofizden salınan antidiüretik hormon (ADH) intravasküler sıvının damar içinde tutulmasını sağlar. Tüm bu olaylar dizisi ile kardiyovasküler fonksiyon ve enerji metabolizması yeniden düzenlenir, immün yanıtın vücuda zarar vermesi engellenir (2,7).

Akut hastalık veya travmada kortizol sekresyonunun diüurnal varyasyonu kaybolur. Kritik hastalığın erken fazında artan ACTH ve CRH'ya yanıt olarak veya negatif geridenetim kontrolünün inhibisyonu ya da direnç gelişmesi sonucu sıklıkla kortizol düzeyleri artar. Yüksek kortizol düzeyleri şiddetli stresi yansıtırken bazal ve/veya ACTH uyarısından sonra düşük kortizol düzeyleri strese yeterince yanıt gelişmediğinin göstergesidir ve "kritik hastalıkla ilişkili GK yetmezliği" olarak adlandırılmaktadır (8). Akut streste oluşan hiperkortizolizm; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını değiştirerek enerjinin akut temini, inflamatuvar yanıtın supresyonuyla aşırı inflamasyonun sınırlandırılması, sıvı retansiyonu ve katekolaminlere vazopressör yanıtı duyarlaştırıp hemodinamik durumun düzeltilmesinde önemlidir (8,9).

### **2.3.2 Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Eksenindeki Değişiklikler**

Nontiroidal hastalıkların seyri esnasında tiroid hormon paternindeki değişiklikler 30 yılı aşkın süredir tanımlanmakta ve "ötiroid hasta sendromu" terimi kullanılmaktadır. Akut kritik hastalığın hafif formunda tiroksinin ( $T_4$ ) triiyodotrone ( $T_3$ ) dönüşümü baskılanarak  $T_3$  sentezi azalmakta (düşük  $T_3$  sendromu) ve reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) sentezinde artış olmaktadır. Hastalığın ağırlığı arttığında  $T_4$  düzeyi de azalmaktadır (düşük  $T_4$  sendromu). Serum  $T_4$  düzeylerinin düşmesi; tiroid hormon bağlayıcı proteinlerindeki azalma veya dolaşımdaki  $T_4$ 'ün bağlayıcı proteinlere bağlanmasını inhibe eden maddelerin varlığı nedeniyledir. Bu değişiklikler saatler içinde olmaktadır. İyileşme sırasında, serum  $T_4$ 'ünün normale gelmesinden önce serum tirotropin (TSH) düzeyinde geçici bir yükselme olabilir. Fakat kritik hastalarda TSH konsantrasyonu genellikle düşük/normaldir. Ayrıca tirotropin salgılatan hormon (TRH) uyarısına TSH yanıtı da normaldir (2,7,10).

### **2.3.3 İnsülin ve Glukagondaki Değişiklikler**

Stres durumlarında gelişen hiperglisemi insülin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. Ancak akut stres durumunda hiperglisemiye ikincil artan insülin düzeyi uygunsuzdur ve "rölatif hipoinsülinizm" olarak tanımlanır. Hiperglisemi glukagon sekresyonunu inhibe

ederken akut strese artmış adrenerjik uyarı, aminoasidemi, kortizol ve TNF- $\alpha$  artışı glukagon salımını arttırır. Hiperglukagoneminin sağ kalım için avantaj olduğu öne sürülmesine rağmen henüz kanıtlanamamıştır. Glukoz kullanımının azalması ve hepatik glukoz sentezinin artışı “stres hiperglisemisi” ne neden olmaktadır. Hastalığın ağırlığı ile hiperglisemi arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (2,7,11).

#### **2.3.4 Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D Değişiklikleri**

Kritik hastalarda sitokin etkileri, D vitaminin yetersiz alımı ve 25-hidroksilasyon yetersizliği gibi pek çok nedenle hipokalsemi gelişmektedir. Hipokalsemi intraselüler hiperkalsemi ile ilişkili de olabilir. Ayrıca hastaların immobilizasyon ve beslenme yetersizliği de rol oynamaktadır. Kritik hastalarda hipokalsemi ve buna sekonder hiperparatiroidizm siktir. Hipokalsemi nedeni olarak osteoblastlardaki PTH reseptöründe down-regulasyon da öne sürülmektedir (2,12).

#### **2.3.5 Hipofizer-Gonadal Eksen Değişiklikleri ve Dihidroepiandrostenedion-sülfat**

Kritik hastalığı olanlarda cinsiyet steroidleri ve gonadotropin düzeylerinde hızlı düşüş gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda dihidroepiandrostenedion-sülfat (DHEAS) düzeyinin ağır sepsis ve septik şokta arttığı saptanmıştır. Bu nedenle DHEAS düzeylerinin septik şokta bir prognostik belirteç olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür (8,13).

#### **2.3.6 Diğer Endokrin Değişiklikler**

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

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

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

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

## **2.4 KRİTİK HASTALIKLARDA İNFLAMATUVAR MEDIATÖRLER**

### **2.4.1 SİTOKİNLER**

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

#### **2.4.1.1 Tümör Nekrozis Faktör - $\alpha$**

TNF- $\alpha$  mononükleer hücreler tarafından sentezlenir. Endotoksinler TNF- $\alpha$ 'nın artışına neden olan en önemli faktördür. Deneysel olarak TNF- $\alpha$ 'nın intravenöz endotoksin verildikten sonra dakikalar içerisinde hızla arttığı gösterilmiştir Gram pozitif bakterilerdeki teikoik asit ile peptidoglikan, monosit ve makrofajları aktive ederek TNF- $\alpha$  sentezinin artışına sebep olur. TNF- $\alpha$  transkripsiyonu nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) gibi nükleer transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. GK'ler aktive NF- $\kappa$ B gen transkripsiyonunu engelleyerek proinflatuar sitokinlerin sentezini azaltır. Ayrıca IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$  gibi antiinflatuar sitokinler de TNF- $\alpha$ 'nın sentezini azaltır (7).

#### **2.4.1.2 İnterlökin – 6**

IL-6 immün hücreler yanında nonimmün hücreler (osteoblastlar, keratinositler ve intestinal epitelyal hücreler gibi) tarafından da sentezlenir ve inflamatuvar stres durumlarında salınır. T ve B lenfositleri için büyüme faktörüdür ve akut faz proteinlerinin uyarılması, ateş, kemik rezorpsiyonu ve trombopoietik aktivite için gereklidir. IL-6, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve inflamasyonda rol oynayan lipid

mediyatörlerinin (lökotrienler, prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör) sentezinde gerekli olan fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin ekspresyonunu uyarır (7).

#### **2.4.1.3 İnterlökin - 10**

IL-10, yardımcı T hücreleri (TH2) hücreleri tarafından sentezlenir. IL-10 reseptörü INF- $\gamma$  reseptörü ile yapısal homolojiye sahiptir. IL-10 proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımı için güçlü bir inhibitördür (7).

#### **2.4.2 PROKALSİTONİN**

Prokalsitonin (PKT), tiroidin parafoliküler C hücrelerinde sentezlenen bir polipeptiddir. İnfeksiyonlarda dolaşımdaki PKT düzeyi artar. Proinflamatuvar mediyatörler in vivo olarak PKT sentezini uyarır. PKT düzeyi travma ve büyük cerrahi girişimlerde de yükselebilir (7,14).

PKT düzeyi normal kişilerde ölçülemeyecek kadar (<0,1 ng/ml) düşük iken sistemik infeksiyonun başlangıcından 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak yaklaşık 12 saatte en yüksek düzeylere erişir. Ağır infeksiyonlarda 100 ng/ml gibi değerlere ulaşabilir ve yarılanma ömrü 25-30 saat civarındadır. PKT çocuklarda sepsis, septik şok ve menenjit gibi ağır bakteriyel infeksiyonlarda hastalığının seyri ve tedaviye yanıtın izlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (14).

#### **2.4.3 İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN**

İskemi modifiye albümin (İMA), insan albüminin bir formudur. Albüminin N terminal kısmı kobalt, bakır, nikel gibi metal iyonları için güçlü bağlanma yeridir. İskemi sonucu gelişen asidoz ve serbest radikaller ile albüminin N terminal kısmı modifiye olur ve İMA oluşur. İMA iskemiye takiben 6-10 dakikada artmaya başlar. İskemi bulgularının gerilemesi ile yaklaşık 6 saatte bazale değerlere döner. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakikadır (15).

İMA miyokardiyal ve iskelet kası iskemisi, pulmoner emboli, mezenterik iske mi ve inme için duyarlı bir belirteçtir. Kans er, bakteriyel ve viral infeksiyonlar, son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, beyin iskemisi, perifer al arteriyel hastalıklar ve travma durumlarında da İMA düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi operasyonlarda ve serum albümin seviyesinin azaldığı durumlarda İMA seviyesinde artışlar bildirilmiştir. Duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür, negatif prediktif değeri daha önemlidir (16).



## 2.5 SÜRRENAL GLANDLAR

### 2.5.1 ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Sürrenal (adrenal) bez medulla ve korteks olmak üzere iki ayrı dokudan oluşur. Medulla nöroektodermden, korteks ise mezodermden köken alır. Gestasyonel 3-4. haftalarda primordiyal fetal sürrenal bez belirmeye başlar ve 6-8. haftalarda hızla büyüyerek farklılaşır. Gestasyonel 9-12. haftalarda fetal zon hücreleri steroid sentezine başlarlar. Bezin embriyolojik gelişiminde iki transkripsiyon faktörü etkilidir. Bunlardan biri steroidojenik faktör-1 (SF-1) diğeri DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal)'dir (17).

Adrenal korteks histolojik olarak dıştan içe doğru üç bölgeye ayrılır. *Zona glomeruloza*; adrenal kapsülün hemen altındaki en dış tabakadır ve korteksin %15'ini oluşturur, güçlü bir doğal mineralokortikoid olan aldosteronu sentezler. *Zona fasikülata*; orta tabakadır ve korteksin %75'ini oluşturur, doğal GK olan kortizolu ve az miktarda da androjenleri üretir. *Zona retikularis*; en iç tabakadır, korteksin %10'unu oluşturur ve androjenleri sentezler (2,17).

Adrenal medulla bir miktar bağ dokusu ve vasküler yapılar ile beraber nöroendokrin (kromaffin) ve glial hücrelerden oluşur (18).

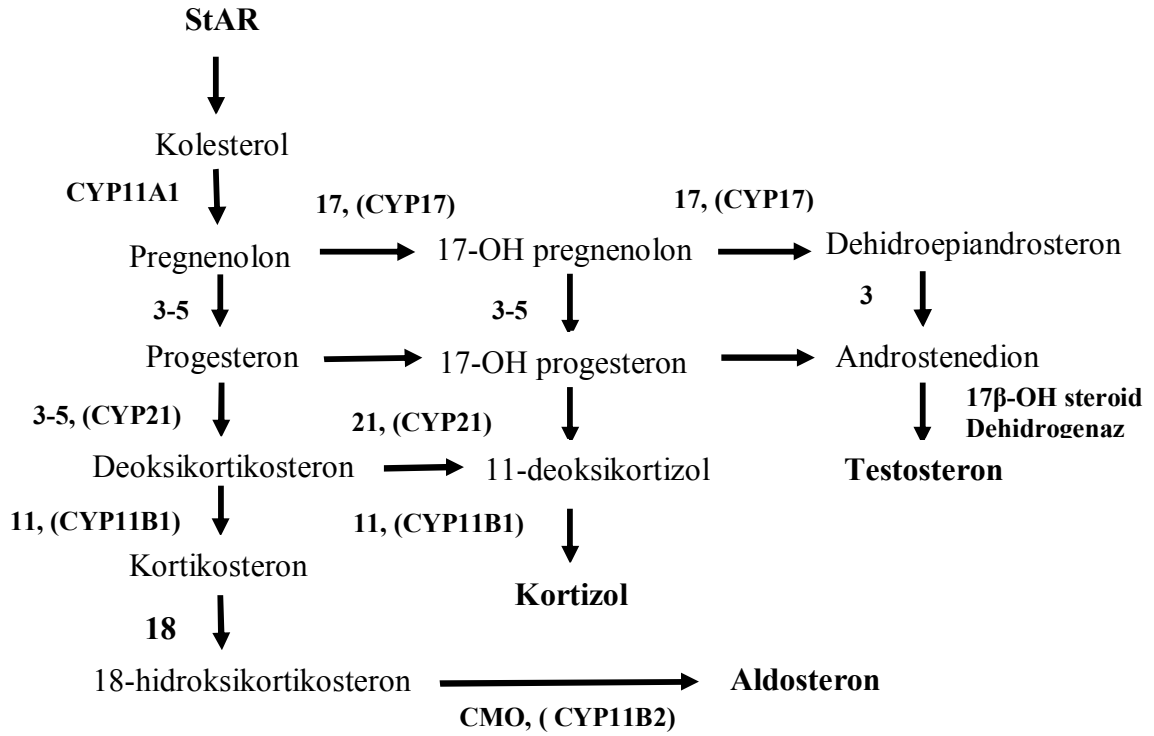
### 2.5.2 FİZYOLOJİSİ

#### 2.5.2.1 Adrenal Steroid Biyosentezi

Adrenal steroidlerin biyosentezi kolesterolden başlar. Kolesterol StAR (steroid akut regulatuar protein) aracılığıyla hücre içine taşınır. Burada CYP genlerinin etkileri ile steroid sentezi başlar. Önce P450<sub>scc</sub> kodlayan CYP11A1 geni mitokondriumda kolesterol desmolaz enziminin etkisiyle yan zincirdeki 6 karbon atomunun kaybını sağlar ve pregnanolon'a dönüşür. Bundan sonraki aşama mitokondriumda devam eder (17,18).

Korteks tabakalarının içerdiği enzimatik aktivite farklılığına göre biyosentezde değişik yollar izlenerek değişik aktif hormonlar oluşurlar. Şekil I'de de kortikosteroidlerin biyosentezi şematik olarak görülmektedir (17,18).

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



**Şekil I.** Kortikosteroidlerin biyosentezi

3: 3- $\beta$  Hidroksisteroid Dehidrogenaz, 5:  $\Delta$ -izomeraz, 11: 11 $\beta$ -hidroksilaz, 17: 17 $\alpha$ -hidroksilaz, 18: 18-hidroksilaz, 21: 21-hidroksilaz, CMO: Aldosteron sentetaz

Zona fasikulata ve retikularis enzim etkinliği bakımından benzer olup, 17-hidroksilaz aktivitesine sahiptirler. Bu sebeple GK'ler, androjen ve östrojen hormonlar ile zayıf etkili mineralokortikoidler bu tabakalarda sentezlenir (17,18).

### 2.5.2.2 Adrenal Steroid Sentezinin Kontrolü

Adrenal korteks başlıca iki sistemin kontrolü ile fonksiyonunu yürütür. Bunlardan biri mineralokortikoid sekresyonunda etkin olan renin-anjiyotensin sistemi, diğeri ise hipotalamo-hipofizer, CRH-ACTH etkinliğidir (17,18).

Zona fasikülata ve retikulariste sentezlenen GK ve seks steroidlerinin salınımını ACTH kontrol etmektedir. Hipotalamusun kontrolünde salınan ve diüurnal ritim gösteren ACTH, sistemik dolaşım ile adrenal kortekse ulaşır ve steroid sentezini uyarır. Bu etkiyle salınımı artan kortizol sistemik dolaşımda yeterli düzeye erişince ACTH ve CRH salınımını baskılar. ACTH adrenal korteks hücrelerinde adenil siklazı aktive ederek cAMP artışı ve steroid hormon yapımı başlamış olur. Akut steroid artışında StAR geni ve CYP11A1, kronik artışında ise bütün CYP enzimleri etkilidir (17).

Kortizolun yaklaşık %90-95'i plazmada başta kortizol bağlayıcı globülin ve daha az albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlıdır. Proteinlere bağlı kortizol hepatic klirensten kurtulur ve yarılanma ömrü 70-90 dakikadır. Kortizolun serbest formu aktiftir ve kısa ömürlüdür (17).

Mineralokortikoid sentezinde renin-anjiotensin sistemi ile serum potasyumu düzenleyici rol oynar, ACTH az da olsa etkilidir. Sodyum kaybı, ekstraselüler volüm azalması ve sempatik sistemin etkisiyle böbrekte jukstaglomeruler aparatın renin salınır. Renin, anjiotensinojeni parçalayarak bir dekaeptid olan anjiotensin-1'i oluşturur. Bu da anjiotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiotensin-2'ye çevrilir. Benzer şekilde anjiotensin-2'nin parçalanmasıyla anjiotensin-3 oluşur. Anjiotensin-2 ve -3 aldosteron sekresyonu için güçlü uyarıcıdır (17).

Başlıca adrenal androjenler olan androstenedion, dehidroepiandrosteron, 11 $\beta$ -hidroksiandrostenedion ve DHEAS salınımını ACTH kontrol eder. GK verilmesi ile androjenlerin sentezi baskılanır (17).

### **2.5.2.3 Adrenal Steroidlerin Etkileri ve Metabolizması**

Steroid hormonlar etkilerini spesifik sitozolik reseptörler aracılığı ile gösterirler. Mineralokortikoidler için mineralokortikoid reseptörleri, GK'ler için GK reseptörleri vardır. Hücre membranından diffüzyon yoluyla kandan hücreye giren steroid yapıdaki hormon sitozoldeki reseptörüne bağlanır ve nükleusa taşınır. Nükleusta steroid-reseptör kompleksi ilgili molekülün sentezi için DNA segmentinde transkripsiyona neden olur. Steroid hormonlar etkiledikleri hedef hücrelerde farklı etkiler gösterirler (17,18).

GK'ler yaşam için önemli olup birçok sistem üzerinde düzenleyici etkiye sahiptirler. Karbonhidrat metabolizması üzerindeki primer etkisini proteoliz ve lipolizi uyarıp glukoneogenez için substrat sağlayarak, hepatic glukoneogenezisi arttırmak suretiyle gösterir. Ayrıca yağ hücreleri, kas hücreleri ve fibroblastlarda hücrel insülin direncini arttırarak hücreye glukoz alımını azaltırlar. Diğer yandan karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını da arttırarak insülin ile paralel çalışır. Bu nedenle GK eksikliği hipoglisemiye neden olabilir. GK'ler lipoliz ve protein katabolizmasına neden olurlar (18).

Akut stres durumlarında GK sekresyonu on kat artabilir. Böylece kardiyak kontraktilite ve kalp debisinde artış, katekolaminlerin pressör duyarlılığında artışa yol açar ve kalpte pozitif inotropik etki yaparlar. Bu yüzden eksikliklerinde şok gelişebilir (17,19).

GK'ler immün regülasyonda da önemli rol oynar ve inflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Glikopeptidlerin ve prostogladinlerin sentezini ve bradikininleri inhibe ederler. Ayrıca histamin ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) sentez ve etkilerini bloke eder, böylece inflamasyonu sınırlandırır. Th1 hücrelerini etkileyerek hücrel immüniteyi azaltır fakat Th2 hücrelerine etkilemediğinden humoral immünitede değişime yol açmaz. GK'ler nötrofillerin kandan dokulara geçmelerini engelleyerek sayılarını arttırmaz. Ancak hücrelerin fagositozunu ve kemotaksisi azaltır (17,20).

Kortizol karaciğerde glukronid ve sulfat grupları ile konjuge edilerek metabolize olur. Suda erir halde biyolojik aktivitesini kaybederek %90'ından fazlası böbrekler yoluyla atılır, %1'i ise değişimsiz idrarla serbest formda atılır. Aldosteron'un %40'ı karaciğerde tetrahidroaldosterona, %15'i karaciğer ve böbreklerde glukronid ile konjuge hale çevrilerek idrarla atılır. Androjen metabolitleri glukronid ve sulfat konjugasyonu ile idrarla atılmaktadır. DHEA karaciğerde DHEAS'a dönüştükten sonra idrarla atılmaktadır. Katekolaminler adrenal medullada sentezlenir, metabolitleri idrarla atılır. Katekolaminler kan basıncını yükseltirler. Epinefrin aynı zamanda kalp debisini artırır, nabız sayısını yükseltir ve periferik vasküler direnci azaltarak diyastolik basıncı düşürür (17).

## **2.6 GLUKOKORTİKÖİD FONKSİYON İLE İLİŞKİLİ TESTLER**

### **2.6.1 Bazal kortizol ve ACTH ölçümü**

Bazal kortizol düzeyleri için sabah saat 08:00 ve öğleden sonra 16:00 – 24:00 arasında ölçülen değerler yeterlidir. Akşam düzeyi sabaha göre en az %50 daha düşüktür ve bu durum diüurnal ritmin bozulmadığını gösterir. Sabah normal plazma kortizolu 1-2 yaş arası 4-20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (110-550  $\text{nmol}/\text{l}$ ), çocuklar ve erişkinlerde ise 10-20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (275-550  $\text{nmol}/\text{l}$ )'dir. Öğleden sonra saat 16:00'da ise 3-10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (85-275  $\text{nmol}/\text{l}$ )'dir. Sabah bazal plazma kortizol düzeyinin 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (140  $\text{nmol}/\text{l}$ )'nin altında olması adrenal yetmezliği düşündürürken, 18-20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (275-550  $\text{nmol}/\text{l}$ ) üzerinde olması HHA eksenin normal olduğunu gösterir. Değişik çalışmalarda sabah bazal kortizol düzeyinin 4  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (110  $\text{nmol}/\text{l}$ ), 3.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (100  $\text{nmol}/\text{l}$ ) veya 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (82  $\text{nmol}/\text{l}$ ) altında ölçülmesinin adrenal yetmezliğin kesin tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde sabah bazal kortizol ölçümünün 18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (275  $\text{nmol}/\text{l}$ ) üzerinde olması adrenal yetmezliği dışlayabilir. Sabah ACTH düzeyinin normal sınırları 10-60  $\text{pg}/\text{ml}$  olarak kabul edilmektedir. Bazal ACTH düzeyinin yüksek olması primer adrenal yetmezliği, düşük normal olması sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezliği düşündürmelidir (21).

## 2.6.2 Kortikotropin (ACTH) uyarı testi

Bazal kortizol düzeylerinin ölçümü adrenal yetmezlik tanısında tek başına yeterli değildir ve tanı için ACTH uyarı testlerinin yapılması gerekmektedir. ACTH uyarı testleri standart doz (250 µg) ve son zamanlarda daha popüler olan düşük doz (1 µg) olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır (21).

**Standart doz ACTH uyarı testi:** Tedavi amaçlı alınan steroidler kortizol ölçümlerini etkilediğinden bu tedaviler test öncesi kesilmelidir. Hidrokortizon testten 12 saat önce, prednizolon ise en az üç gün önce kesilmelidir. Yüksek doz steroid alımı söz konusu ise testten bir hafta önce tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Test sabah 08:00 – 09:00 saatleri arasında yapılmalıdır. Bazal kan örneği alındıktan sonra 250 µg ACTH intravenöz bolus verilmelidir. Genellikle kullanılan doz 6 aylıktan küçüklerde 62,5 µg, 6 -24 ay arasında 125 µg ve 2 yaş üzerinde 250 µg ACTH olacak şekilde intravenöz uygulanır. Bolus ACTH verildikten sonra 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol ölçümü için kan örnekleri alınır. Genellikle serum pik kortizol düzeyinin 20 µg/dl (550 nmol/l) üzerinde bulunması veya kortizol düzeyindeki artışın 7 µg/dl (200 nmol/l) üzerinde olması normal yanıt olarak kabul edilir. Bu testin önemli dezavantajı özellikle küçük çocuklarda ACTH'nın farmakolojik dozlarının kullanılmasıdır, bu doz normal stresin uyardığı ACTH düzeyinden 100 kat daha fazladır ve suprafizyolojik uyarıya neden olmaktadır. Suprafizyolojik doz uygulandığında ACTH adrenal direnci kırar, hatta sekonder akut adrenal yetmezlikli hastalarda bile test normal kortizol yanıtı ile sonuçlanabilir (21).

**Düşük doz ACTH uyarı testi:** Adrenal yetmezliğin şüpheli olduğu olgularda daha duyarlı bir testtir ve kullanılan doz fizyolojiktir. HHA eksen ve adrenal rezervin daha sağlıklı değerlendirilmesini sağlar. Test tercihen sabah 08:00 – 09:00 saatleri arasında yapılır. Test öncesi 250 µg'lık ACTH preparatı 1 µg/ml olacak şekilde sulandırılmalıdır. Bunun için 250 µg'lık aköz Synacten ampulü 250 ml %0.9 NaCl sulandırıldığında 1 µg/ml ACTH içeren karışım elde edilmiş olur. İşlemdeki hataların oluşmaması için çok dikkatli dilüsyon yapılmalıdır. Bazal kan örneği alındıktan sonra 1 µg ACTH intravenöz bolus uygulanır. Uygulamadan sonraki 30. ve 60.dakikalarda plazma kortizol ölçümü için kan örnekleri alınır. Test sonrasında pik plazma kortizolu için normal sınır 18 µg/dl (500 nmol/l) olarak kabul edilmektedir. Düşük doz ACTH uyarı testi tam yorumlanamıyorsa veya sekonder adrenal yetmezlik şüphesi varsa “uzun ACTH uyarı testi” tercih edilebilir (21-23).

### **2.6.3 Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uyarı testi**

CRH ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerden ACTH salınımını uyarır. Hipotalamik bozukluklarda CRH salınımı azalır. Bazal değere göre ACTH'nın %34, kortizolun ise %20 artması normal yanıt olarak değerlendirilir. Hipofizer patolojilerde ACTH ve kortizol yanıtı alınmazken hipotalamik patolojilerde abartılı ve uzamış ACTH yanıtı alınır. Plazma kortizol düzeyi de normalin üzerinde saptanır (21).

### **2.6.4 İnsülin tolerans testi**

Parenteral yolla verilen insüline bağlı olarak gelişen hipoglisemiye yanıt olarak serum ACTH ve kortizol düzeylerinin artar. Bu uygulamada hasta kliniğe yatırılarak aç bırakılır. Sabah bazal kan örneği alındıktan sonra 0.1 Ü/kg regüler insülin intravenöz verilir. Sonrasında 20., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda glukoz ve kortizol ölçümleri yapılır. Yeterli ACTH rezervi var ise kortizolün pik değeri 19,6 µg/dl (550 nmol/l) üzerine çıkar. Adrenal yetmezlik için altın standart olarak kabul edilmekle birlikte test esnasında hipoglisemi riski yüksektir. Test iki yaş altında ve epilepsi tedavisi alan çocuklarda uygulanmaz. Hipofizer yetmezlik ve diyabetli olgularda da risklidir (21).

### **2.6.5 Metirapon testi**

Bu test hipofizer ACTH rezervi, adrenal yetmezliği ve uzun süre steroid alan hastalarda adrenal supresyonu değerlendirmek için yapılır. Küçük çocuklarda adrenal krize ve ağır hipoglisemiye neden olabileceğinden tercih edilmez (21).

### **2.6.6 Üriner serbest kortizol ve 11-hidrosikortikosteroidlerin atılımı**

İdrarla atılan serbest kortizolün radioimmünassay yöntemi ile 24 saatlik idrarda ölçülmesi esasına dayanır. Adrenal yetersizlik tanısında pratik bulunmamaktadır (17,21).

## **2.7 ADRENAL YETMEZLİK**

### **2.7.1 TANIMI VE SINIFLAMASI**

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksin konjenital veya akiz lezyonları sonucu GK ve mineralokortikoidlerin yeterli salınamaması ile oluşan klinik tablodur. AY kendi arasında primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Primer AY “Addison hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır. Hipotalamus veya ön hipofiz bezi disfonksiyonu sonucu ACTH eksikliğinin sebep olduğu AY ise “sekonder AY” olarak tanımlanır (2,18).

### **2.7.1.1 Primer Adrenal Yetmezlik**

İlk kez 1855 yılında Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla 2,6 kat daha fazla görülmektedir. Hastalar zayıflık, güçsüzlük, kilo kaybı, hiperpigmentasyon ve gastrointestinal yakınmalarla dikkati çeker. AY'in belirgin hale gelebilmesi için korteksin %90'ından fazlası harap olmalıdır (17,18).

Günümüzde etiyojide otoimmün patolojiler ve idiyopatik tip sık olmakla birlikte tüberküloz da önemini korumaktadır. Yenidoğanın metabolizma bozuklukları (konjenital adrenal hiperplazi, adrenolökodistrofi, Smith-Lemni-Opitz sendromu, adrenal hipoplazia konjenita, familyal GK eksikliği. İMAGE sendromu, Triple A sendromu gibi), ilaçlar, infeksiyonlar ve adrenal bezin hemorajisi, adrenal bezin tümöral hücreler tarafından infiltrasyonu ve bilateral adrenalectomi primer AY'e neden olan diğer patolojilerdir. Akut primer AY'in diğer bir sık sebebi sepsis (meningokok ve psödomonas sepsisi) ve septik şok olgularında görülen adrenal hemorajidir. Özellikle meningokok sepsisi sırasında gelişen "Waterhouse-Friderichsen" sendromu olarak bilinen bu tablonun hızlı fark edilerek tedavi edilmesi gerekir (17,18)

### **2.7.1.2 Sekonder Adrenal Yetmezlik**

Adrenal bezde herhangi bir bozukluk olmamasına rağmen hipotalamus veya ön hipofiz bezindeki herhangi bir bozukluğa ikincil olarak ACTH salınmaması sonucu adrenal bezden kortizol sentezlenemez. Sıklıkla HHA eksenini baskılayan güçlü bir GK'in uzun süre kullanımını takiben aniden kesilmesi ile oluşur. Santral sinir sistemi lezyonları ve radyasyonu, hipofizer gelişim anomalileri, nöropeptid anomalileri, izole konjenital ACTH eksikliği, Cushing sendromu ve diğerleri sekonder AY'in nedenleridir (17,18)

### **2.7.1.3 Subklinik Adrenal Yetmezlik**

Subklinik adrenal yetmezlik (SAY); klinik belirtileri belirgin olmayan ve stres durumlarında yeterli kortizol sentezlenememesiyle karakterize tablodur. Preklinik AY veya rölatif AY olarak da adlandırılır. Akut kritik hastalık esnasında vücudun strese adaptasyonu için kortizol salımının uygun şekilde artması gerekir. Böylece kortizol beyin ve kalbi içeren vital organlara kullanılabilir yakıt sağlar, vasküler tonusu korur, katekolaminlere ve anjiotensine cevapsızlığı düzeltir ve immün yanıtı modüle eder. Stres dışı durumda kortizol salımı yeterli olan SAY'li hastalar stres anındaki artmış ihtiyacı karşılayamadığından adrenal kriz gelişebilir. Sepsis ve diğer akut kritik hastalıklar

esnasında hastalığa sekonder olarak AY gelişebileceği gösterilmiştir ve kritik hastalarda hastalığın ağırlığı ve stresin derecesine göre kortizol yanıtının göreceli yetersiz olabileceği bilinmektedir (9,24,25).

SAY'li hastalarda hipovolemi ve yüksek atımlı kardiyak yetmezlik gelişebilir ve vazopressör destek tedavi ile birlikte fizyolojik dozda GK tedavi de önerilmektedir (22). SAY'in insidansı çalışılan hasta popülasyonuna ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak değişmektedir, tanı kriterleri için henüz uzlaşa sağlanamamıştır (Tablo V). Bazı yazarlar serum kortizol düzeyi  $<20 \mu\text{g/dl}$  ise, bazıları da  $<18 \mu\text{g/dl}$  ise SAY tanımını kullanmaktadır. Bir kısım araştırmacılar da adrenal fonksiyonu değerlendirmek ve mortaliteyi öngörmek için intravenöz ACTH testinde pik kortizol düzeyini kullanırken diğerleri ise ACTH testindeki kortizol artış miktarını kullanmaktadır (9,22,25-30).

**Tablo V.** Farklı adrenal yetmezlik tanımlamaları

| Kaynak                   | Kortizol düzeyi ( $\mu\text{g/dl}$ )                                |
|--------------------------|---|
| Rothwell ve ark. (1991)  | ACTH uyarı testi sonrası $< 9$ artış                                |
| Hatherill ve ark. (1999) | ACTH uyarı testi sonrası $< 7,5$ artış                              |
| Soni ve ark. (1995)      | ACTH uyarı testi sonrası kortizol $< 18$ olması                     |
| Schroeder ve ark. (2001) | Bazal kortizol $< 5$  |
| Marik ve Zaloga (2002)   | Bazal kortizol $< 25$ ve pik kortizol $< 25$ olması                 |
| Loisa ve ark. (2002)     | Bazal kortizol $< 25$ ve ACTH testi sonrası artışın $\leq 9$ olması |
| Menon ve Clarson (2002)  | Bazal kortizol $< 7$ veya ACTH uyarı testi sonrası $<18$ olması     |
| Pizzaro ve ark. (2005)   | Bazal kortizol $<20$ ve ACTH testi sonrası artışın $\leq 9$ olması  |

### 2.7.2 ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Akut AY'te klinik bulgular; iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma, ateş ve karın ağrısı gibi nonspesifik bulgulardan konfüzyon ve koma gibi ağır bulgular olabilir. Kültürlerin negatif olduğu ve antibiyotiğe cevap vermeyen yüksek ateş ve açıklanamayan bilinç değişiklikleri olabilir. Semptomlara neden olan esas mineralokortikoid eksikliğidir. Bu nedenle GK miktarı yeterli olsa bile klinik semptomlar olabilmektedir. Kronik AY'te en sık görülen bulgular kronik halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, postural hipotansiyon ve senkoptur. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi ve tuzlu yeme isteği, hiperpotasemi ve hafif hiperkloremik asidoz olabilir. Sütçocukluğu döneminde hipoglisemi gelişebilir (17,18) Akut kritik hastalıkta AY ile birlikte varolan hastalığa bağlı da pek çok semptom bulunduğu için klinik tablo karışabilir. Özellikle sıvı tedavisine refrakter hipotansiyon ve vazoaaktif ilaç gereksinimi varsa şüphelenilmelidir (9,17,18).



Hiponatremi ve hiperpotasemi önemli laboratuvar bulgularıdır. Volüm kaybı ve dehidratasyon nedeniyle serum üre azotu ve kreatininde artış ve hafif asidoz olabilir. Bazı vakalarda açlık kan şekerinin düşmesi, normokrom normositer anemi, nötropeni, eozinofili ve rölatif lenfositöz olabilir. Serum kortizolu düşük ve ACTH düzeyi artmıştır. İdrarda sodyum ve klorür atılımı artmış, potasyum atılımı azalmıştır. Elektrokardiyogramda hiperpotasemi sebebiyle sivri T, basık P dalgası ve geniş QRS görülebilir (17,18)

#### **2.7.4 ADRENAL YETMEZLİKTE TEDAVİ**

Adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Daha önceden bilinen veya tanıyı kuvvetle düşündüren durumlarda hemen tedaviye başlanır. AY'in tanısı kesinleşmemişse tedavi öncesi serum elektrolitleri, glukoz, ACTH, kortizol, aldosteron ve plazma renin aktivitesinin belirlenmesi için örnek alınmalıdır. Eğer hastanın durumu uygun ise ACTH uyarı testi yapılmalıdır. Tedavinin başlangıcında amaç hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve kortizol eksikliğinin düzeltilmesidir. Bu nedenle tedavi sıvı ve elektrolit tedavisi, GK tedavi ve mineralokortikoid tedavi olarak üç bölümde özetlenebilir (17,18,31)

**Sıvı elektrolit tedavisi:** Verilecek sıvı miktarı defisit ve günlük idame sıvı olarak belirlenmelidir. Eğer dehidratasyon var ise dehidratasyonun derecesine göre ek sıvı verilmelidir. İlk bir saatte 10-20 ml/kg %0,9 NaCl ile yükleme yapıldıktan sonra idame ve defisit sıvısı 24 saatte verilecek şekilde düzenlenir. İdame ve defisit sıvısı ilk sekiz saatte iki kısım %10 dekstroz ve bir kısım %3 NaCl, ikinci sekiz saatte bir kısım %10 dekstroz ve bir kısım %0,9 NaCl, üçüncü sekiz saatte ise 1/3 serum fizyolojik olarak verilmelidir.

**Glukokortikoid tedavi:** Akut durum kontrol altına alındıktan sonra hidrokortizon 100-300 mg/m<sup>2</sup>/gün veya prednizolon 40-60 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda başlanmalıdır. İlk 24 saatte hesaplanan hidrokortizon dozunun 1/4'ü intravenöz puşe geriye kalan 3/4'lük dozu ise infüzyon şeklinde verilmelidir. İkinci günden itibaren hidrokortizon dozu her gün %25 oranında azaltılarak devam edilir.

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

Primer AY'te GK tedavinin yeterliliği ACTH düzeyleri kullanılarak izlenebilir. İnfeksiyon veya küçük cerrahi operasyonlar gibi stres durumlarında hidrokortizon dozu iki

ile beş kat arttırılabilir. Genel anestezi gereken ağır cerrahi ameliyatlarda intravenöz yüksek doz hidrokortizon verilir (17,18)

## **2.8 KRİTİK HASTALIKTA GLUKOKORTİKOİD TEDAVİNİN YERİ**

Kritik hastalarda inflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerin de etkisiyle AY sıktır ve %4 ile 52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Akut stres esnasında bu hastalarda kortizol yapımı ve sekresyonunda yeterli artış olmaması eksojen kortizol desteğini gerektirmektedir (7,19).

Septik şoklu hastalarda düşük doz GK tedavinin ampirik olarak başlanabileceği, fakat AY tanısı kanıtlanamazsa da kesilmesi gerektiği bildirilmiştir (32). CORTICUS Çalışma Grubu (33) özellikle bir saatten fazla sıvı ve vazoaktif-inotropik desteğe rağmen klinik düzelme göstermeyen septik şoklu hastalarda 5-7 günlük düşük doz GK tedavinin önerilebileceğini, fakat vazoaktif-inotropik destek gerektirmeyen septik hastalarda GK'lerin kullanılmaması gerektiğini rapor etmiştir. Amerikan yoğun bakım rehberleri de sadece katekolamin dirençli olgularda, kuşkulu veya kanıtlı AY'li çocuklarda hidrokortizon tedavisinin kullanımını önermiştir (34). Bununla birlikte akut streste verilmesi gereken GK dozu hala tartışılmaktadır.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Hastalar

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde ‘akut kritik hastalık’ tanımlanmasına uyan ve Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı servisinde Amerikan Anestezi Derneği tanımlanmasına göre majör cerrahi sınıfına giren operasyonlardan herhangi birini geçiren ve yaşları altı ay ile 15 yıl aralığında olan hastalar alındı (2,35).

Olgular başlıca üç grup altında incelendi. **Grup 1** (n: 23) ağır sepsis veya septik şoku olan olgular, **Grup 2** (n: 27) nonseptik olgular (akut respiratuvar distres sendromu, ağır pnömoni, intoksikasyon, ağır diabetik ketoasidoz gibi) ve **Grup 3** (n: 24) nonseptik majör cerrahi veya multipl travması olan olgular olarak sınıflandırıldı. Grup 2’deki olgular kendi içinde infeksiyöz (n: 14) ve noninfeksiyöz olgular (n: 13) olarak iki alt gruba ayrılarak da değerlendirildi. Cerrahi olguları diğer olgularla kıyaslayabilmek için Grup 1 ve Grup 2’deki olgular Grup 4 adı altında toplanarak Grup 3 ile karşılaştırıldı.

Ayrıca çalışmaya alınan infeksiyöz ve noninfeksiyöz olguların çeşitli kıyaslamalarını yapabilmek için Grup 1 ile Grup 2’deki infeksiyöz olgular **Grup A** (n: 37), Grup 3 ile Grup 2’deki noninfeksiyöz olgular ise **Grup B** (n: 37) adı altında toplanarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların bazal kortizol değerleri Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde “izole prematür adrenarş” nedeniyle tetkik edilen ve patoloji saptanmayan normal olguların bazal kortizol değerleri ile karşılaştırıldı.

Son altı ayda steroid tedavisi alanlar, bilinen primer AY’i olanlar, hipotalamohipofizer fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik hastalığı olanlar ve sürekli ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Etik Kurulu’ndan onam alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Nisan 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uyan hastalar kliniğe kabul edildiğinde, ailelerden “bilgilendirilmiş onam” alınarak çalışmaya dahil edildi. Her olgunun demografik bilgileri, vital bulguları ve fizik muayenesi ile birlikte GKS ve PRISM-III puanlaması yapılarak verileri kaydedildi. Olguların yatışının ilk saatinde periferik venöz yoldan bazal kan örnekleri alındı ve glukoz, kalsiyum, albümin, kortizol ve ACTH ölçümleri acil çalıştırılarak sonuçları hemen öğrenildi. PKT, insülin, DHEAS, PTH, serbest T<sub>3</sub> (ST<sub>3</sub>), serbest T<sub>4</sub> (ST<sub>4</sub>), TSH, İMA,

TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-10 çalışılması için serumları ayrıştırılarak toplu halde çalışılmak üzere -20 °C'de saklandı.

Olguların kliniğe başvurduğu 24 saat içindeki ilk sabah 08:00'de düşük doz ACTH testi yapıldı. Test için intravenöz sentetik ACTH preparatı olan Synacthen (Tetracosactid 0.25 mg/1 ml, Novartis, Germany) 250 ml %0.9 NaCl ile sulandırılarak +4 °C'de maksimum bir ay saklanacak şekilde hazırlandı. Testin 0. dakika, 30. dakika ve 60. dakikalarında serum kortizolu çalışılması için kan örnekleri alındı ve sonuçları aynı gün içinde öğrenilerek “aşikar AY” veya “SAY” yönünden değerlendirildi. AY açısından literatürde farklı tanımlamalar olduğundan olgular AY sınıflaması için farklı alt gruplara bölündü (Tablo VI).

**Tablo VI.** Farklı adrenal yetmezlik ve normal adrenal yanıt tanımlamalarına göre oluşturulan alt gruplar\*.

| <b>Adrenal yetmezlik</b>          | <b>Tanım</b>   |
|-----------------------------------|--|
| Aşikar adrenal yetmezlik (AAY)    |  |
| <b>AAY-a</b>                      | Bazal kortizol < 20 µg/dl ve $\Delta$ kortizol $\leq$ 9 µg/dl      |
| <b>AAY-b</b>                      | Bazal kortizol < 7 µg/dl ve $\Delta$ kortizol $\leq$ 9 µg/dl       |
| Subklinik adrenal yetmezlik (SAY) |  |
| <b>SAY-a</b>                      | Bazal kortizol $\geq$ 20 µg/dl ve $\Delta$ kortizol $\leq$ 9 µg/dl |
| <b>SAY-b</b>                      | Bazal kortizol $\geq$ 7 µg/dl ve $\Delta$ kortizol $\leq$ 9 µg/dl  |
| Normal adrenal yanıt (NAY)        |  |
| <b>NAY</b>                        | Bazal kortizol $\geq$ 20 µg/dl ve $\Delta$ kortizol > 9 µg/dl      |

\* $\Delta$ kortizol: Düşük doz ACTH uyarı testi sonrası pik kortizol artışı

Şok tablosunda gelen, norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin kullanılmasına rağmen şok tablosunda düzelme olmayan olgular “katekolamin refrakter şok” lu olgular olarak kabul edildi.

Sağ kalan olgulara 14. günde taburcu olmadan önce ikinci kez ACTH uyarı testi yapıldı. Ayrıca sağ kalan, tedavisi devam etmekte olan ve glukokortikoid desteği almayan olgulardan üçüncü gün, yedinci gün, 10. gün ve 14. gün ACTH ve kortizol düzeyi tekrarlanarak düşük saptananlara AY açısından 14. gün beklenmeden ACTH uyarı testinin yinelenmesi planlandı.

ST<sub>3</sub> ve/veya ST<sub>4</sub> değerlerinde düşüklük mevcut olduğu halde TSH değerinde yükselme olmayan olgularda “nontiroidal hastalık” tanımlaması kullanıldı.

Diyabetik ketoasidoz (DKA)'lu olgular dışında serum glukoz düzeyi  $\geq$ 126 mg/dl olan olgular hiperglisemik olarak kabul edildi ve glukoz monitorizasyonu yapılarak gereken olgulara insülin infüzyon tedavisi verilmesi planlandı. İnsülin düzeyi  $\geq$ 15 mIU/ml ise “hiperinsüлизм” olarak tanımlandı. DKA'lu olgular haricindeki olguların

glukoz/insülin (G/İ) oranı ve HOMA-IR (homeostasis model assesment-insulin resistance) değerleri hesaplanarak insülin direnci (İD) denetlendi. G/İ oranı düşüklüğü ile birlikte yaş ve pubertal duruma göre yüksek HOMA-IR değeri saptandığında İD, her iki değerden biri patolojik olduğunda ise bozulmuş insülin duyarlılığı (BİD) olarak tanımlandı.

Serum albümini <4 gr/dl ise hipoalbüminemi, <3 gr/dl ciddi hipoalbüminemi; serum kalsiyumu <8,5 ise hipokalsemi, >10,5 mg/dl ise hiperkalsemi olarak tanımlandı. Hipokalsemi ile birlikte hipoalbüminemi eşlik eden olgularda düzeltilmiş kalsiyum değeri [kalsiyum + 0,8 x (4 - serum albümin)] formülüyle hesaplandı. PTH düzeyi <9 pg/ml ise “hipoparatiroidi”, PTH >65 pg/ml saptandığında “hiperparatiroidi” tanımlaması kullanıldı. Serum PKT düzeyi > 0,5 ng/ml ise yüksek olarak değerlendirildi. Olgular klinikte yattığı süre içinde günlük muayeneleri yapılarak progresleri kaydedildi.

### 3.2 Biyokimyasal Ölçümler

Olgulardan alınan serum örneklerinden kalsiyum ve albümin Roche modüler analitik cihazında orijinal kiti ile klorometrik metod ile, glukoz ise aynı cihazda enzimatik metod ile ölçüldü. ACTH, DHEAS, insülin ve PTH immulite 2000 (Siemens) cihazında orijinal kiti ile immün kemiluminasens ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Kortizol, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub> ve TSH Roche modüler E-170 cihazında orijinal kiti ile elektrokemiluminasens yöntemi ile ölçüldü. PKT Roche Elecsys cihazında orijinal kiti ile elektrokemiluminasens yöntemi ile ölçüldü. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 ise ELİSA kiti ile ELİSA cihazında çalışıldı.

İMA düzeyi David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı klorometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200  $\mu$ L hasta serumları cam tüplere konarak üzerlerine %0.1’lik 50  $\mu$ L CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma) eklendi ve hafifçe karıştırıldı. Albümine yeterli düzeyde kobalt bağlanması sağlanması için on dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50  $\mu$ L Dithiothreitol (DTT, 1.5 mg/mL) karışıma eklendi ve iki dakika beklendi. Sonrasında kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla % 0.9’luk NaCl’den 1 mL eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için DTT eklenen aşamada DTT yerine 50  $\mu$ L distile su konarak DTT’siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm’de ölçüldü. DTT’li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden değerlendirildi.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçları SPSS versiyon 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirrov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde üçlü grup karşılaştırmalarında ANOVA, ikili grup karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde ise üçlü grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Withney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Grupların kendi içinde 1. ve 14. günlerde yapılan ACTH testinin (Kortizol 0., 30., 60. dakika) zamansal değişimi tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Post hoc paired t testi), normal dağılıma uymayanlarda Friedman testi (Post hoc Wilcoxon testi) ile değerlendirildi. GKS, PRISM-III skoru, desimal yaş, hastanede kalış süresi ve ACTH testi sonuçları ile diğer parametrelerin ilişkisini değerlendirmek için normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda Spearman korelasyon analizi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı (r) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edildi (korelasyon katsayısı; çok zayıf ilişki (r: 0.001-0.25 ), zayıf derecede ilişki (r: 0.25-0.49), orta derecede ilişki (r: 0.50-0.69), yüksek derecede ilişki (r: 0,70-0,89), çok yüksek derecede ilişki (r: 0,90-1,00) olarak değerlendirilir). Ölçümle elde edilen veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı. Çoklu karşılaştırmalarda (Post hoc) p değeri karşılaştırma sayısına bölünerek alındı.

#### 4. BULGULAR

Yetmiş dört olgunun 29'u kız (%39), 45'i erkek (%61) idi. Kız ve erkek sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,415$ ). Grup 1'de dört (%17), Grup 2'de dokuz (%33) ve Grup 3'de ise dört (%17) olgunun öyküsünde akrabalık vardı ( $p=0,296$ ). Tanner evrelemesine göre olguların pubertal evrelerinin dağılımında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Tablo VII'de olguların antropometri, nabız ve kan basıncı (KB) değerleri görülmektedir.

**Tablo VII.** Olguların antropometrisi ve vital bulguları (ortalama  $\pm$  standart sapma)\*

|                     | Grup 1 (n:23)            | Grup 2 (n:27)    | Grup 3 (n:24)    |
|---------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| Desimal yaş (yıl)   | 6,94 $\pm$ 4,38          | 7,81 $\pm$ 5,20  | 9,06 $\pm$ 3,45  |
| Ağırlık (kg)        | 21,7 $\pm$ 13,9          | 29,7 $\pm$ 21,5  | 31,9 $\pm$ 16,6  |
| Boy (cm)            | 112,2 $\pm$ 31,1         | 120,4 $\pm$ 34,7 | 131,9 $\pm$ 24,4 |
| Nabız (atım/dk)     | 135 $\pm$ 20             | 135 $\pm$ 27     | 132 $\pm$ 26     |
| Sistolik KB (mmHg)  | 78 $\pm$ 14 <sup>a</sup> | 93 $\pm$ 15      | 100 $\pm$ 20     |
| Diastolik KB (mmHg) | 46 $\pm$ 13 <sup>a</sup> | 56 $\pm$ 10      | 58 $\pm$ 130     |

\* KB hariç gruplar arası kıyaslamalarda tüm değişkenler için  $p > 0,05$

<sup>a</sup>Grup 2 ve Grup 3 kıyaslandığında  $p < 0,05$

Olguların 38'inde (%51) sistolik KB <5.persentil, 30'unda (%41) ise diyastolik KB <5.persentil olarak saptandı. KB düşüklüğü olan olguların 28'ine (%38) %0.9 NaCl ile intravenöz sıvı yüklemesi, 15'ine (%21) inotropik tedavi, 12'sine (%16) ise hem sıvı yüklemesi hem de inotropik tedavi verildi. Sıvı yüklemesi yapılan olguların 16'sı (%57) bu tedaviye yanıt verirken, 12'si (%43) ise yanıt vermemiş ve inotropik destek gerektirdi. Olguların üçünde ilk başvuruda hipotansiyon ve bradikardi olduğundan sıvı yüklemesi ve inotropik tedavi birlikte verildi (Tablo VIII).

Çoklu organ yetmezliği (ÇOY) gelişen 14 olgunun (%19) sekizi (%35) Grup 1'de, üçü (%11) Grup 2'de ve diğer üçü (%13) Grup 3'teydi ve sadece Grup 1'deki iki olgu (%14) eksitus oldu. Grup 1'de beş olgu (%22) ile Grup 3'te üç olgunun (%13) MV gereksinimi oldu. Grup 2'deki olguların MV gereksinimi olmadı (Grup 1 ile kıyaslandığında  $p=0,015$ ).

Sistolik ve diyastolik KB <5.persentil olan olguların çoğu Grup1'deydi. Sıvı yükleme tedavisi yapılan olguların oranı Grup 1'de en yüksekti ve yine Grup 1'deki olgularda sıvı yüklemesine yanıtızlık oranı da en yüksekti. İnotropik destek tedavi gereksinimi en fazla Grup 1'deydi (%52). Ayrıca Grup 1'de sıvı yüklemesi ve inotropik

desteğin birlikte yapıldığı olgu sayısı anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında ÇOY gelişen olgu sayısı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo VIII.** Olguların bazı klinik verileri ve tedavi gereksinimleri (n,%)

|                                  | <b>Grup 1<br/>(n:23)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:27)</b> | <b>Grup 3<br/>(n:24)</b> | <b>Toplam<br/>(n:74)</b> |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sistolik KB <5.persentil         | 19 (%83) <sup>a</sup>    | 13 (%48)                 | 6 (%25)                  | 38 (%51)                 |
| Diastolik KB <5.persentil        | 15 (%65) <sup>b</sup>    | 10 (%37)                 | 5 (%21)                  | 30 (%41)                 |
| Sıvı yüklemesi                   | 13 (%57) <sup>b</sup>    | 10 (%57)                 | 5 (%21)                  | 28 (%38)                 |
| Sıvı yüklemesine yanıtızlık      | 9 (%39) <sup>a</sup>     | 1 (%4)                   | 2 (%8)                   | 12 (%16)                 |
| İnotropik destek                 | 12 (%52) <sup>a</sup>    | 1 (%4)                   | 2 (%8)                   | 15 (%21)                 |
| Sıvı yükleme ve inotropik destek | 9 (%39) <sup>a</sup>     | 1 (%4)                   | 2 (%8)                   | 12 (%16)                 |
| Çoklu organ yetmezliği           | 8 (%35)                  | 3 (%11)                  | 3 (%13)                  | 14 (%19)                 |
| Mekanik ventilasyon              | 5 (%22) <sup>c</sup>     | 0 (%0)                   | 3 (%13)                  | 8 (%11)                  |

<sup>a</sup>Grup 2 ve Grup 3 ile kıyaslandığında  $p<0,05$ ; <sup>b</sup>Grup 3 ile kıyaslandığında  $p<0,05$

<sup>c</sup>Grup 2 ile kıyaslandığında  $p<0,05$

Sistolik ve diyastolik KB'nın sitokinlerle ilişkisi incelendiğinde; Grup 2'de sistolik ve diyastolik KB ile IL-6 (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $r=-0,540$  ve  $p=0,009$ ,  $r=-0,495$ ) ve IL-10 arasında (sırasıyla  $p=0,05$ ,  $r=-0,381$  ve  $p=0,033$ ,  $r=-0,411$ ) negatif ilişki; Grup 3'de sistolik KB ile IL-10 arasında ( $p=0,020$ ,  $r=-0,472$ ) ve diyastolik KB ile IL-6 ( $p=0,035$ ,  $r=-0,432$ ) ve IL-10 ( $p=0,014$ ,  $r=-0,496$ ) arasında negatif ilişki saptanırken, Grup 1'de herhangi anlamlı ilişki saptanmadı.

Sıvı yükleme tedavisi yapılan (n:28) ile yapılmayan (n:46) olguların ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri kıyaslandığında; sıvı yükleme tedavisi yapılan olgularda 1.gün bazal kortizol, ACTH testi sonrası 30.dakika ve 60.dakika kortizolü ile 3.gün kortizol düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı, diğer günlerde ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo IX).

**Tablo IX.** Sıvı yüklemesi açısından olguların ACTH (pg/ml) ve kortizol ( $\mu\text{g/dl}$ ) düzeyleri.

|                       | Sıvı yüklemesi<br>yapılanlar (n:28) | Sıvı yüklemesi<br>yapılmayanlar (n:46) | p            |
|-----------------------|-------------------------------------|--|--------------|
| <b>1. Gün</b>         |                                     |  |              |
| ACTH                  | 28,1 $\pm$ 37,9                     | 19,9 $\pm$ 24,0                        | 0,258        |
| Kortizol (0.dakika)*  | 52,2 $\pm$ 62,9                     | 24,1 $\pm$ 25,0                        | <b>0,001</b> |
| Kortizol (30.dakika)* | 66,5 $\pm$ 63,2                     | 39,0 $\pm$ 20,2                        | <b>0,006</b> |
| Kortizol (60.dakika)* | 65,8 $\pm$ 65,8                     | 36,8 $\pm$ 21,3                        | <b>0,003</b> |
| <b>3. Gün</b>         |                                     |  |              |
| ACTH                  | 17,9 $\pm$ 10,8                     | 14,5 $\pm$ 8,3                         | 0,614        |
| Kortizol*             | 26,6 $\pm$ 21,6                     | 15,4 $\pm$ 8,7                         | <b>0,007</b> |

\* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı



Sıvı yükleme tedavisi yapılan ve yapılmayan olgular diğer biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında; sıvı yükleme tedavisi gerektiren olgularda kalsiyum ( $p=0,015$ ),  $ST_3$  ( $p=0,02$ ),  $ST_4$  ( $p=0,001$ ) düzeylerinin anlamlı olarak düşük; DHEAS ( $p=0,004$ ), PKT ( $p=0,003$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,002$ ) ve IL-10 ( $p=0,001$ ) düzeylerinin ise anlamlı yüksek olduğu saptandı. Glukoz, albümin, PTH, TSH, İMA ve IL-6 açısında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sıvı yükleme tedavisine yanıtı (n:16) ve yanıtı olmayan olguların (n:12) ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Diğer biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında; sıvı yüklemesine yanıtı olmayan olgularda  $ST_3$  düzeyinin anlamlı düşük ( $p=0,038$ ), IL-6 düzeyinin ise anlamlı yüksek olduğu saptandı ( $p=0,047$ ). Glukoz, albümin, kalsiyum, PTH,  $ST_4$ , TSH, insülin, DHEAS, İMA, PKT, TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

ÇOY gelişen (n:14) ve gelişmeyen (n:60) olguların ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri kıyaslandığında; ÇOY gelişen olgularda bazal kortizol, 1.gün ACTH testindeki 30. ve 60.dakika kortizolü anlamlı yüksek ( $p<0,05$ ), ACTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). ÇOY gelişen ve gelişmeyen olguların diğer biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında; ÇOY olan olgularda serum kalsiyum ve  $ST_3$  düzeyleri anlamlı düşük (sırasıyla  $p=0,004$  ve  $p=0,001$ ); PKT, TNF- $\alpha$  ve IL-6 ise anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,020$  ve  $p=0,038$ ). Glukoz, albümin, insülin, PTH,  $ST_4$ , TSH, İMA ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

**Grup 1**'deki olguların dokuzunda (%39) kan kültüründe üreme oldu. Kan kültüründe bakteri üremesi olan (n:9) ve olmayan (n:65) olguların ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kan kültüründe bakteri üremesi olan ve olmayan olguların diğer biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında, kan kültüründe üreme olanlarda IL-6 düzeyinin anlamlı yüksek ( $p=0,011$ ) olduğu saptandı. Glukoz, albümin, kalsiyum, insülin, PTH, DHEAS,  $ST_3$ ,  $ST_4$ , TSH, İMA, PKT, TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Grup 2**'deki nonseptik olgular; infeksiyonu olanlar (n:14) "infeksiyöz" ve olmayanlar (n:13) "noninfeksiyöz" olarak alt gruplara ayrılarak kıyaslandığında, ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup 2'deki infeksiyöz ve noninfeksiyöz olguların diğer biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında; infeksiyöz olgularda İMA ( $p=0,034$ ) ve  $ST_4$  ( $p=0,034$ ) düzeylerinin

anlamli olarak daha yuksek, noninfeksiyoz olgularda ise glukoz (p=0,008) ve kalsiyum (p=0,047) duzeylerinin anlamli olarak daha yuksek olduğu saptandı. Albümin, ST<sub>3</sub>, TSH, insülin, PTH, PKT, DHEAS, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 duzeyleri arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadı (p>0,05).

Grup A ile Grup B'deki olguların ardışık ACTH ve kortizol duzeyleri kıyaslandığında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadı (p>0,05). Grup A ve Grup B'deki olguların diğer biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında; Grup A'daki olgularda TNF- $\alpha$  (p=0,009), Grup B'deki olgularda ise glukoz (p=0,001) ve kalsiyum (p=0,013) duzeyleri anlamli yuksek saptandı (Tablo X). Grup B'deki DKA'lu olgular çıkarıldığında glukoz duzeyi 188 $\pm$ 99mg/dl idi (p=0,006). Albümin, PTH, insülin, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TSH, DHEAS, İMA, PKT, IL-6 ve IL-10 arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Tablo X.** Grup A ve Grup B'deki olguların biyokimyasal parametreleri (ort $\pm$ SD).

|                         | Grup A (n:37)       | Grup B (n:37)      | p            |
|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Glukoz (mg/dl)*         | 153 $\pm$ 109       | 252 $\pm$ 182      | <b>0,001</b> |
| Albümin (g/dl)          | 3,7 $\pm$ 0,8       | 3,9 $\pm$ 0,7      | 0,273        |
| Kalsiyum (mg/dl)*       | 8,6 $\pm$ 0,9       | 9,1 $\pm$ 0,7      | <b>0,013</b> |
| PTH (pg/ml)             | 33,7 $\pm$ 27,6     | 33,1 $\pm$ 27,6    | 0,940        |
| ST <sub>3</sub> (ng/ml) | 2,4 $\pm$ 0,9       | 2,6 $\pm$ 0,9      | 0,379        |
| ST <sub>4</sub> (ng/dl) | 1,3 $\pm$ 0,3       | 1,3 $\pm$ 0,3      | 0,985        |
| TSH (mIU/ml)            | 2,2 $\pm$ 2,2       | 1,7 $\pm$ 1,2      | 0,241        |
| İnsülin (mIU/ml)        | 16,6 $\pm$ 15,2     | 11,9 $\pm$ 11,5    | 0,665        |
| DHEAS ( $\mu$ g/dl)     | 62,5 $\pm$ 61,0     | 63,5 $\pm$ 53,1    | 0,542        |
| İMA (ABSU)              | 0,8 $\pm$ 0,2       | 0,7 $\pm$ 0,2      | 0,834        |
| İMA/Albümin             | 0,2 $\pm$ 0,1       | 0,2 $\pm$ 0,1      | 1,000        |
| PKT ( ng/ml)            | 23,9 $\pm$ 11,8     | 25,9 $\pm$ 9,9     | 0,358        |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml)*  | 33,2 $\pm$ 33,7     | 17,2 $\pm$ 10,7    | <b>0,009</b> |
| IL-6 (pg/ml)            | 1863,8 $\pm$ 6053,9 | 391,7 $\pm$ 1028,2 | 0,931        |
| IL-10 (pg/ml)           | 56,4 $\pm$ 49,2     | 59,2 $\pm$ 63,8    | 0,304        |

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamli

Olguların yirmisinde (%27) GKS  $\leq$ 8 puan, 41'inde (%56) GKS 8-12 puan arasındaydı. Tablo XI'de olguların GKS'nin dağılımı verilmiştir.

**Tablo XI.** Olguların Glasgow koma skoru dağılımı\*

| GKS puanları  | Grup 1<br>n (%) | Grup 2<br>n (%) | Grup 3<br>n (%) | Toplam<br>n (%) |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| $\leq$ 8 puan | 6 (%26)         | 9 (%33)         | 5 (%21)         | 20 (%27)        |
| 9-12 puan     | 14 (%61)        | 14 (%53)        | 13 (%54)        | 41 (%56)        |
| 13-14 puan    | 3 (%13)         | 4 (%14)         | 6 (%25)         | 13 (%17)        |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda p>0,05

GKS  $\leq 8$  puan olan olguların yedisinde ÇOY gelişmişti, MV desteği de verilen bu olgulardan biri izlemde eksitus olmuştu.

Rölatif mortalite riskinin yüksek olduğu (PRISM-III skoru  $\geq 15$ ) dokuz olgunun (%12) altısı (%67) Grup 1’de, biri (%11) Grup 2’de ve ikisi (%22) Grup 3’te idi. PRISM-III skoru  $\geq 30$  olan olgu yoktu. Olguların çoğunun PRISM-III puanı 5-14 puan arasında olup orta derecede rölatif mortalite riskine sahipti. Tablo XII’de olguların PRISM-III puanının dağılımı görülmektedir.

**Tablo XII.** Üç gruptaki olguların PRISM-III dağılımı

| PRISM-III  | Grup 1(n:23)<br>n (%) | Grup 2(n:27)<br>n (%) | Grup 3(n:24)<br>n (%) | Toplam(n:74)<br>n (%) |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 15-29 puan | 6 (%26)*              | 1 (%4)                | 2 (%8)                | 9 (%12)               |
| 5-14 puan  | 14 (%61)              | 24 (%89)              | 16 (%67)              | 54 (%73)              |
| 1-4 puan   | 3 (%13)               | 2 (%7)                | 6 (%25)               | 11 (%15)              |

\*Grup 2 ile kıyaslandığında  $p=0,038$ ; diğer gruplar arası kıyaslamalarda  $p>0,05$

PRISM-III’e göre 15-29 puan aralığındaki olgular (rölatif mortalite riski yüksek) Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,038$ ), diğer puan aralığındaki olguların gruplar arası kıyaslamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Olguların ortalama GKS ve PRISM-III puanı gruplar arasında kıyaslandığında, sadece PRISM-III Grup 1’de Grup 3’e göre anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,001$ ), diğer kıyaslamalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Olguların GKS, PRISM-III puanı ve izlem süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; GKS ile PRISM-III skoru arasında Grup 1’de ( $p=0,016$ ,  $r=-0,498$ ), Grup 2’de ( $p=0,033$ ,  $r=-0,412$ ) ve Grup 3’te ( $p=0,0005$ ,  $r=-0,748$ ) negatif ilişki saptandı. Grup 3’te ayrıca izlem süresi ile GKS arasında negatif ( $p=0,006$ ,  $r=-0,569$ ) ve PRISM-III skoru ile anlamlı pozitif ilişki ( $p=0,002$ ,  $r=0,627$ ) saptandı.

**Grup 1’deki olguların GKS ve PRISM-III ile ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;** sadece GKS ile bazal kortizol, 1. gün ACTH testi 30. ve 60. dakika kortizol düzeyleri ve 3.gün kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $r=-0,507$ ; ve  $p=0,002$ ,  $r=-0,611$ ; ve  $p=0,006$ ,  $r=-0,554$ ; ve  $p=0,004$ ,  $r=-0,575$ ). Grup 1’deki olguların GKS ve PRISM-III ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkisi incelendiğinde; sadece GKS ile glukoz arasında negatif ( $p=0,005$ ,  $r=-0,562$ ) ve ST<sub>3</sub> ile pozitif ( $p=0,006$ ,  $r=0,551$ ) anlamlı ilişki saptandı.

**Grup 2’deki olguların GKS ve PRISM-III ile ardışık ACTH ve kortizol değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.** Grup

2'deki olguların GKS ve PRISM-III skoru ile diğer biyokimyasal parametrelerin ilişkisi incelendiğinde; PRISM-III ile glukoz arasında pozitif ( $p=0,011$ ,  $r=0,483$ ), GKS ile kalsiyum arasında negatif ilişki ( $p=0,015$ ,  $r=-0,468$ ) dışında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

**Grup 3'**de GKS ve PRISM-III ile ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; sadece PRISM-III ile ACTH uyarı testinin 30. ve 60. dakika kortizol düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla:  $p=0,024$ ,  $r=0,459$ ; ve  $p=0,031$ ,  $r=0,442$ ) saptandı. GKS ve PRISM-III skorunun diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; GKS ile  $ST_4$  arasında anlamlı pozitif ( $p=0,010$ ,  $r=0,517$ ) korelasyon saptandı. PRISM-III ile glukoz, PTH ve PTK arasında pozitif (sırasıyla  $p=0,018$ ,  $r=0,479$ ; ve  $p=0,025$ ,  $r=0,458$ ; ve  $p=0,040$ ,  $r=0,421$ ); kalsiyum ve  $ST_3$  ile negatif ilişki (sırasıyla  $p=0,044$ ,  $r=-0,415$ ; ve  $p=0,042$ ,  $r=-0,419$ ) saptandı.

Grup 1'deki iki olgu izlem esnasında kaybedildi (iki olgu da sıvı yüklemesi ve pozitif inotropik destek almıştı ve bazal kortizol düzeyleri  $190,6 \mu\text{g/dl}$  ve  $51,3 \mu\text{g/dl}$  idi).

**Tablo XIII.** Olguların ardışık ACTH (pg/ml) ve kortizol ( $\mu\text{g/dl}$ ) düzeyleri (ort $\pm$ SD)\*

|                       | Grup 1(n:23)   | Grup 2(n:27)   | Grup 3(n:24)   |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>1. Gün</b>         |                |                |                |
| ACTH                  | 21,8 $\pm$ 3,6 | 23,5 $\pm$ 2,4 | 23,7 $\pm$ 3,1 |
| Kortizol (0.dakika)   | 34,8 $\pm$ 3,9 | 33,5 $\pm$ 5,8 | 36,1 $\pm$ 3,4 |
| Kortizol (30.dakika)  | 54,2 $\pm$ 4,4 | 49,4 $\pm$ 5,8 | 45,0 $\pm$ 2,1 |
| Kortizol (60.dakika)  | 52,2 $\pm$ 4,6 | 49,2 $\pm$ 5,8 | 41,9 $\pm$ 2,7 |
| <b>3. Gün</b>         |                |                |                |
| ACTH                  | 14,6 $\pm$ 1,4 | 15,2 $\pm$ 1,0 | 17,6 $\pm$ 1,8 |
| Kortizol              | 22,6 $\pm$ 3,5 | 15,7 $\pm$ 7,9 | 21,3 $\pm$ 1,3 |
| <b>7. Gün</b>         |                |                |                |
| ACTH                  | 17,2 $\pm$ 1,4 | 16,9 $\pm$ 9,9 | 25,3 $\pm$ 2,7 |
| Kortizol              | 17,8 $\pm$ 1,2 | 15,2 $\pm$ 6,4 | 20,7 $\pm$ 9,4 |
| <b>10. Gün</b>        |                |                |                |
| ACTH                  | 14,2 $\pm$ 5,3 | 15,2 $\pm$ 7,8 | 18,8 $\pm$ 1,1 |
| Kortizol              | 15,2 $\pm$ 5,7 | 12,8 $\pm$ 5,9 | 16,7 $\pm$ 6,4 |
| <b>14. Gün</b>        |                |                |                |
| ACTH                  | 14,7 $\pm$ 3,8 | 16,8 $\pm$ 1,9 | 17,2 $\pm$ 7,3 |
| Kortizol (0. dakika)  | 14,6 $\pm$ 5,8 | 17,6 $\pm$ 1,1 | 18,1 $\pm$ 4,6 |
| Kortizol (30. dakika) | 25,9 $\pm$ 5,2 | 29,9 $\pm$ 8,9 | 27,5 $\pm$ 6,8 |
| Kortizol (60. dakika) | 25,8 $\pm$ 6,0 | 27,0 $\pm$ 7,8 | 23,7 $\pm$ 6,7 |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda  $p > 0,05$

Olguların yoğun bakımda izlendiği sürede ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri Tablo XIII'te gösterilmiştir. Üç grup arasında ACTH ve kortizol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Üç gruptaki olguların bazal kortizol değerleri sağlıklı kontrol grubunun değerleri (14,8±6,6 µg/dl) ile kıyaslandığında; Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ile de anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.038, p=0.020, p=0.006). Ardışık ACTH ve kortizol düzeylerinin gruplar arası kıyaslanmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Adrenal fonksiyon tanımlamalarına göre 74 olgunun her bir alt gruptaki dağılımı Tablo XIV'te görülmektedir.

**Tablo XIV.** Adrenal fonksiyon alt gruplarının dağılımı

| Adrenal yetmezlik                                       | n (%)    |
|---|----------|
| Aşkar adrenal yetmezlik (AAY)                           |          |
| AAY-a: Bazal kortizol < 20 µg/dl ve Δkortizol ≤ 9 µg/dl | 2 (%3)   |
| AAY-b: Bazal kortizol < 7 µg/dl ve Δkortizol ≤ 9 µg/dl  | 0 (%0)   |
| Subklinik adrenal yetmezlik (SAY)                       |          |
| SAY-a: Bazal kortizol ≥ 20 µg/dl ve Δkortizol ≤ 9 µg/dl | 19 (%26) |
| SAY-b: Bazal kortizol ≥ 7 µg/dl ve Δkortizol ≤ 9 µg/dl  | 22 (%30) |
| Normal adrenal yanıt (NAY)                              |          |
| Bazal kortizol ≥ 20 µg/dl ve Δkortizol > 9 µg/dl        | 23 (%31) |

Δkortizol: “Düşük doz ACTH uyarı testi” sonrası pik kortizol artışı

AAY-a grubunda iki olguda (%3) “aşkar AY” saptanırken, AAY-b tanımlamasına uygun aşkar AY’li olgu yoktu. SAY-a grubunda 19 olgu (%26), SAY-b grubunda ise 22 olgu (%30) “subklinik AY” tanısı aldı. AY-a tanımlamasına göre AY tanısı alan olguların dördü (%17) Grup 1’de, yedisi (%25) Grup 2’de ve 10’u (%41) ise Grup 3’teydi. AAY tanısı alan olguların ikisi de Grup 2’deydi. Grup 3’te AY tanısı alan olguların yedisi (%70) travma hastası iken üçü (%17) major cerrahi geçiren hastalardı. Üç grupta AY tanısı alan olguların istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

Sıvı replasmanı yapılan olgularda AY oranı %36 (n:10) iken sıvı replasmanı yapılmayan olgularda %24 (n:11) olarak saptandı. Sıvı replasmanı yapılan ve yapılmayan olguların AY sıklığının istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,274). ÇOY gelişen olgularda AY oranı %36 (n:5) iken ÇOY gelişmeyen olgularda %28 (n:16) olarak saptandı. ÇOY gelişen ve gelişmeyen olguların AY sıklığının istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,521). MV gerektiren olgularda AY oranı %38 (n:3) iken MV gerektirmeyen olgularda %27 (n:18) olarak saptandı. MV gerektiren ve gerektirmeyen olguların AY sıklığının istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,544).

Lojistik multipl regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede; sadece desimal yaş (OR:1,241; %95 GA:1,060-1,454; p=0,007), IL-10 (OR:1,014; %95 GA:1,003-1,025;

p=0,014) ve İMA/albumin oranı (OR:0,0005; %95 GA:0,001-0,263; p=0,026) adrenal yetmezliğin bağımsız prediktörü olarak saptandı. Desimal yaş ve IL-10 düzeyinin yüksekliği AY için risk faktörü iken, İMA/albumin oranı yüksekliğinin ise AY riskini azalttığı saptandı. Desimal yaş için 4,12 yıl (sensivite: %86, spesivite: %69), IL-10 için 18,3 pg/ml (sensivite: %77, spesivite: %69) ve İMA/albumin için ise 0,05 (sensivite: %100, spesivite: % 96) olması AY gelişiminde sınır değerler olarak saptandı.

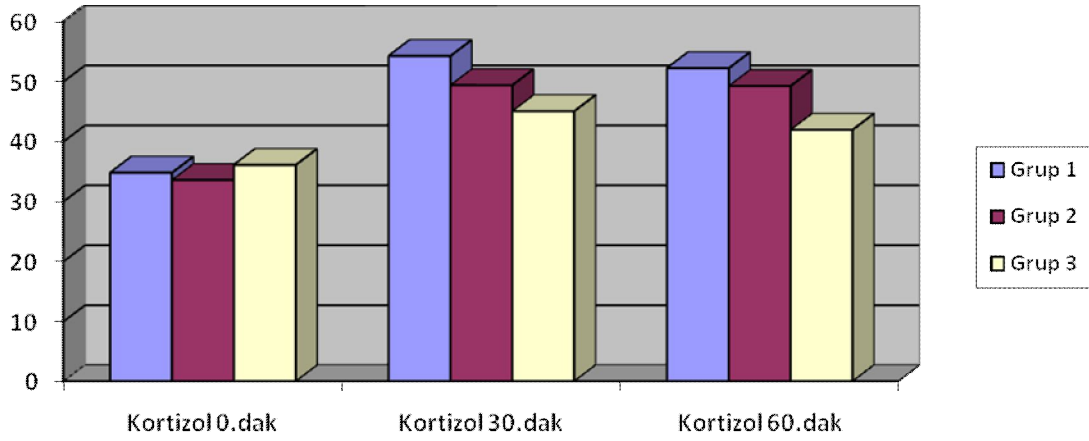
AY grubundaki (AAY-a ve SAY-a) olgularda (n:21) AY gelişmeyen olgulara göre (n:53) bazal ACTH (sırasıyla 44,9±37,6 pg/ml ve 14,1±9,2 pg/ml; p=0,001), bazal kortizol (sırasıyla 56,8±55,6 µg/dl ve 25,4±19,1 µg/dl; p=0,001) ve 7.gün kortizolu (sırasıyla 22,2±10,7 µg/dl ve 16,0±8,7 µg/dl; p=0,014) anlamlı olarak yüksek bulundu. AY gelişen ve gelişmeyen olguların biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında, sadece DHEAS düzeyi (p=0,042) AY grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo XV).

**Tablo XV.** Adrenal yetmezlik gelişen ve gelişmeyen olguların biyokimyasal parametreleri (ort±SD)\*

|                        | AY gelişenler (n:21) | AY gelişmeyenler(n:53) | p     |
|------------------------|----------------------|------------------------|-------|
| Glukoz (mg/dl)         | 216±166              | 197±155                | 0,266 |
| Albumin (g/dl)         | 3,9±0,7              | 3,7±0,8                | 0,235 |
| Kalsiyum (mg/dl)       | 8,8±0,8              | 8,9±0,9                | 0,640 |
| PTH (pg/ml)            | 38,5±34,0            | 31,3±28,8              | 0,077 |
| ST3 (ng/ml)            | 2,6±0,9              | 2,4±0,9                | 0,538 |
| ST4 (ng/dl)            | 1,3±0,3              | 1,3±0,3                | 0,424 |
| TSH (mIU/ml)           | 2,2±2,3              | 1,9±1,5                | 0,514 |
| İnsülin (mIU/ml)       | 15,4±12,1            | 13,4±10,9              | 0,291 |
| DHEAS (µg/dl) *        | 88,5±52,0            | 53,1±43,9              | 0,042 |
| İMA (ABSU)             | 0,7±0,2              | 0,8±0,2                | 0,596 |
| İMA/albumin            | 0,2±0,1              | 0,2±0,1                | 0,222 |
| Prokalsitonin ( ng/ml) | 16,5±6,8             | 17,6±12,9              | 0,335 |
| TNFα (pg/ml)           | 26,7±26,1            | 24,5±16,4              | 0,887 |
| IL-6 (pg/ml)           | 628,7±6265,9         | 915,9±3329,1           | 0,732 |
| IL-10 (pg/ml)          | 84,4±43,1            | 59,5±45,7              | 0,290 |

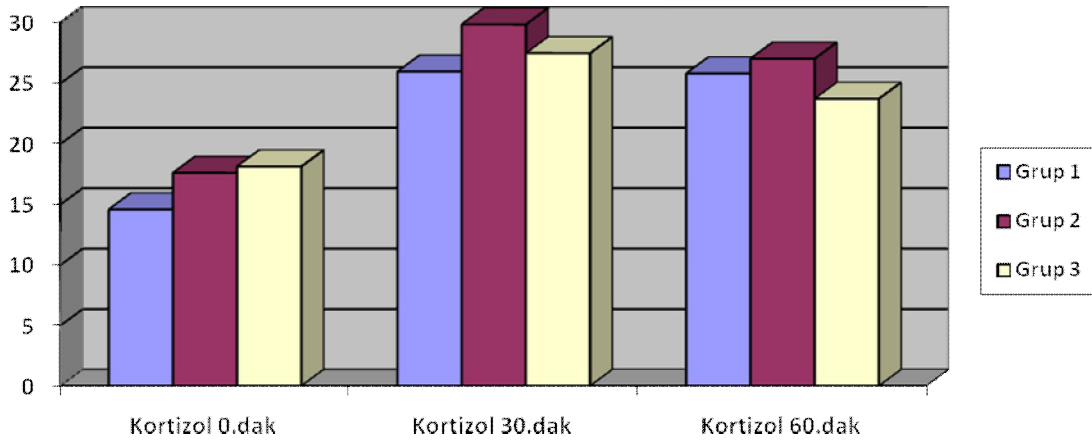
\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 2’de 1. gün ACTH uyarı testindeki ardışık kortizol düzeyleri (0.dakika, 30.dakika ve 60.dakika) görülmektedir. Grup 1 ve Grup 2’de 0.dakika kortizol ile 30. ve 60.dakika kortizol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken (p<0,05), 30. ile 60.dakikalar arasında anlamlı artış saptanmadı (p>0,05). Grup 3’de sadece 30.dakika kortizolünde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0,05).



**Şekil II.** Birinci gün yapılan düşük doz ACTH uyarı testi sonrası kortizol düzeylerindeki değişiklikler (Grup 1 ve Grup 2’de: 0-30.dak ve 0-60.dak için  $p < 0.05$  iken, Grup 3’de 0-30.dak için  $p < 0.05$ ).

Benzer şekilde 14. gün ACTH uyarı testi sonrası Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’de 0.dakika kortizol ile 30. ve 60. dakika kortizol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken ( $p < 0,05$ ), 30.dakika ile 60.dakika kortizolü arasında anlamlı artış saptanmadı ( $p > 0,05$ , Şekil 3).



**Şekil III.** 14.gün yapılan düşük doz ACTH uyarı testi sonrası kortizol düzeylerindeki değişiklikler

Grup 1’de ACTH uyarı testinde ardışık bakılan kortizol düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kalsiyum,  $ST_3$  ve  $ST_4$  düzeyleri ile 0., 30. ve 60.dakika kortizol düzeyleri arasında negatif korelasyon; PKT ve IL-6 düzeyleri ile 0.dakika kortizolü arasında pozitif korelasyon saptandı.

Grup 2’de ise ACTH uyarı testinde ardışık bakılan kortizol düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ST<sub>3</sub> ile 0.dakika ve 30.dakika kortizolü arasında, TSH ile 30. ve 60.dakika kortizolü arasında negatif korelasyon; glukoz ile 0.dakika kortizolü arasında ise pozitif korelasyon saptandı.

Grup 3’de ise ACTH uyarı testinde ardışık bakılan kortizol düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PTH ile 30. ve 60.dakika kortizolü arasında ve IL-10 ile 0.dakika, 30.dakika ve 60.dakika kortizolü arasında pozitif korelasyon saptandı.

Olguların diğer biyokimyasal parametreleri Tablo XVI’de görülmektedir.

**Tablo XVI.** Olguların bazı biyokimyasal parametreleri ve sitokin düzeyleri (Ort±SD).

|                  | <b>Grup 1 (n:23)</b>  | <b>Grup 2 (n:27)</b>  | <b>Grup 3 (n:24)</b> |
|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Glukoz (mg/dl)   | 177±131               | 224±210 <sup>a</sup>  | 205±108              |
| Albümin (g/dl)   | 3,7±0,8               | 3,8±0,8               | 3,9±0,7              |
| Kalsiyum (mg/dl) | 8,6±0,9               | 8,9±0,8               | 8,9±0,7              |
| İnsülin (mIU/ml) | 10,2±1,1              | 14,3±1,7              | 11,9±1,4             |
| DHEAS (µg/dl)    | 67,0±9,7              | 57,1±5,0              | 65,8±5,3             |
| PTH (pg/ml)      | 33,3±31,2             | 28,0±23,5             | 39,6±33,5            |
| İMA (ABSU)       | 0,8±0,2               | 0,8±0,2               | 0,8±0,1              |
| İMA/albumin      | 0,2±0,1               | 0,2±0,1               | 0,2±0,06             |
| PKT (ng/ml)      | 17,8±2,9              | 2,5±4,7 <sup>b</sup>  | 13,5±3,2             |
| IL-6 (pg/ml)     | 7,5±2,9               | 90,6±9,9 <sup>c</sup> | 5,7±1,2              |
| IL-10 (pg/ml)    | 58,6±7,2              | 65,5±1,4 <sup>d</sup> | 33,0±2,5             |
| TNF-α (pg/ml)    | 37,8±3,8 <sup>e</sup> | 23,3±1,8              | 15,1±1,1             |

<sup>a</sup>Grup 2’deki DKA’lu 6 olgu çıkarıldığında 121±37mg/dl ve Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,032 ve Grup 3 ile kıyaslandığında p=0,013

<sup>b</sup>Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,041; Grup 3 ile kıyaslandığında p=0,047,

<sup>c</sup>Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,011; Grup 3 ile kıyaslandığında p=0,001,

<sup>d</sup>Grup 3 ile kıyaslandığında p=0,016, <sup>e</sup>Grup 3 ile kıyaslandığında p=0,007.

Olguların tiroid fonksiyon testleri Tablo XVII’de görülmektedir.

**Tablo XVII.** Olguların tiroid fonksiyon testleri (ort±SD)\*.

|                         | <b>Grup 1 (n:23)</b> | <b>Grup 2 (n:27)</b> | <b>Grup 3 (n:24)</b> |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ST <sub>3</sub> (ng/ml) | 2,3±0,9              | 2,6±0,8              | 2,6±0,9              |
| ST <sub>4</sub> (ng/dl) | 1,2±0,3              | 1,3±0,3              | 1,4±0,3              |
| TSH (mIU/ml)            | 1,9±2,2              | 2,3±1,9              | 1,7±0,9              |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda p > 0,05

Olguların 21’inde (%29) “nontiroidal hastalık” saptandı (Tablo XVIII). Bu olguların 14’ünde (%19) “düşük T<sub>3</sub> sendromu”, ikisinde (%3) “düşük T<sub>4</sub> sendromu”, beşinde (%7) hem düşük T<sub>3</sub> hem de düşük T<sub>4</sub> düzeyi saptandı. Üç olguda TSH düzeyinde



düşüklük (%4) ve üç olguda ise hafif yükseklik (%4) saptandı. Grup 1’de bir olguda ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub> ve TSH değerlerinin hepsi düşük olup yatışının 6.günü kaybedildi.

**Tablo XVIII.** Tiroid fonksiyon testlerindeki bozuklukların dağılımı\*

|   | <b>Grup 1</b><br><b>n(%)</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n(%)</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n(%)</b> | <b>Toplam</b><br><b>n(%)</b> |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Serbest T <sub>3</sub> düşüklüğü                        | 3 (%13)                      | 7 (%26)                      | 4 (%17)                      | 14 (%19)                     |
| Serbest T <sub>4</sub> düşüklüğü                        | 1 (%4)                       | 1 (%4)                       | 0 (%0)                       | 2 (%3)                       |
| Serbest T <sub>3</sub> ve Serbest T <sub>4</sub> düşük. | 3 (%13)                      | 1 (%4)                       | 1 (%4)                       | 5 (%7)                       |
| TSH düşüklüğü   | 2 (%9)                       | 1 (%4)                       | 0 (%0)                       | 3 (%4)                       |
| TSH yüksekliği  | 0 (%0)                       | 3 (%11)                      | 0 (%0)                       | 3 (%4)                       |

\*Gruplar arası tüm kıyaslamalarda p>0,05

Her üç grupta tiroid fonksiyonlarının gruplar arası kıyaslamasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). ÇOY gelişen olgularda nontiroidal hastalık oranı %57 (n:8) iken ÇOY gelişmeyen olgularda nontiroidal hastalık oranı %22 (n:13) olarak saptandı. ÇOY gelişen ve gelişmeyen olguların nontiroidal hastalık oranının istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,012). Grup 2’de ST<sub>3</sub> ile ST<sub>4</sub> arasında (r=0.567, p=0.002); Grup 3’te ise ST<sub>3</sub> (r=0.515, p=0.01) ve ST<sub>4</sub> (r=0.572, p=0.004) ile kalsiyum arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı.

Grup 1’de 11 olguda (%48), Grup 2’de 14 olguda (%52) ve Grup 3’de ise 21 olguda (%88) hiperglisemi (≥126 mg/dl) saptandı. Hiçbir olguda serum glukozu ≤ 50 mg/dl saptanmadı. Grup 2’deki hiperglisemik olguların altısı (%22) DKA tablosundaydı. Grup 2’deki DKA’lı olgular çıkarılarak diğer olguların glukoz ve insülin düzeylerinin dağılımı Tablo XIX’de gösterilmiştir.

**Tablo XIX.** Glukoz ve insülin düzeylerinin dağılımı

|                | <b>Grup 1</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n (%)</b> | <b>Toplam</b><br><b>n (%)</b> |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Glukoz</b>  |                               |                               |                               |                               |
| 51-100 mg/dl   | 10 (%43)                      | 6 (%29)                       | 0 (%0) <sup>a</sup>           | 16 (%24)                      |
| 101-125 mg/dl  | 2 (%9)                        | 7 (%33) <sup>b</sup>          | 3 (%13)                       | 12 (%18)                      |
| 126-199 mg/dl  | 5 (%22)                       | 7 (%33)                       | 14 (%58) <sup>c</sup>         | 26 (%38)                      |
| ≥200 mg/dl     | 6 (%26)                       | 1 (%5)                        | 7 (%29) <sup>d</sup>          | 14 (%20)                      |
| <b>İnsülin</b> |                               |                               |                               |                               |
| < 10 mIU/ml    | 14 (%61)                      | 14 (%67)                      | 15 (%63)                      | 43 (%63)                      |
| 10-14 mIU/ml   | 5 (%22) <sup>e</sup>          | 0 (%0)                        | 4 (%16)                       | 9 (%13)                       |
| 15-20 mIU/ml   | 3 (%13)                       | 3 (%14)                       | 2 (%8)                        | 8 (%12)                       |
| >20 mIU/ml     | 1 (%4)                        | 4 (%19)                       | 3 (%13)                       | 8 (%12)                       |

<sup>a</sup>Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,0002; Grup 2 ile kıyaslandığında p=0,006

<sup>b</sup>Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,048, <sup>c</sup>Grup 1 ile kıyaslandığında p=0,023

<sup>d</sup>Grup 2 ile kıyaslandığında p=0,037, <sup>e</sup>Grup 2 ile kıyaslandığında p=0,030

Grup 2'deki DKA'lu olgular hariç her üç gruptaki hiperglisemik ( $\geq 126$  mg/dl) olguların yüzdeleri kıyaslandığında; Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,515$ ); Grup 2 ile Grup 3 arasında ( $p=0,001$ ) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ( $p=0,004$ ) ise anlamlı farklılık bulundu. Grup B'deki DKA'lu olgular dışlandığında Grup A'da 15 olguda (%41) ve Grup B'de 25 olguda (%80) hiperglisemi saptandı ( $p=0,002$ ). ÇOY gelişen olgularda hiperglisemi oranı %71 (n:10) iken ÇOY gelişmeyen olgularda %58 (n: 35) olarak saptandı. ÇOY gelişen ve gelişmeyen olguların hiperglisemi oranının istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,366$ ). DKA'lu olgular hariç hiperglisemik olgulardan 9'una (%13) insülin infüzyon tedavisi verildi.

Hipoinsüлизм Grup 1'de 14 olguda (%61), Grup 2'de 14 olguda (%67) ve Grup 3'te 15 olguda (%63) saptandı. Buna karşın hiperinsüлизм ise Grup 1'de dört olguda (%17) , Grup 2'de yedi olguda (%33) ve Grup 3'te beş olguda (%21) saptandı. Hiperinsüлизм açısından olgu sayıları gruplar arası kıyaslandığında üç arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,169$ ,  $p=0,528$ ; ve  $p=0,103$ ). Hipoinsüлизм açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Grup 1'de hiperinsüлизмli olan olgulardan üçünde hiperglisemi, birinde ise normoglisemi vardı. Grup 1'de hipoinsüлизмli olguların dördünde hiperglisemi, onunda ise normoglisemi vardı. Grup 2'de DKA'lu olgular dışlandığında hiperinsüлизмli olan olgulardan ikisinde hiperglisemi, beşinde ise normoglisemi vardı. Grup 2'de hipoinsüлизмli olguların altısında hiperglisemi, sekizinde ise normoglisemi vardı. Grup 3'te hiperinsüлизмli olguların tümünde hiperglisemi vardı. Grup 3'te hipoinsüлизмli olguların 12'sinde hiperglisemi, üçünde ise normoglisemi vardı. Her üç grupta glukoz ve insülin düzeyleri arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla Grup 1:  $r=0,727$ ,  $p=0,001$ ; Grup 2:  $r=0,701$ ,  $p=0,003$ ; Grup 3:  $r=0,678$ ,  $p=0,007$ ).

Grup 1'de bir olguda (%4), Grup 2'de beş olguda (%24) ve Grup 3'te ise iki olguda (%8) İD saptandı. Grup 1'de sekiz olguda(%35), Grup 2'de dört olguda (%19) ve Grup 3'te ise sekiz olguda (%33) BİD saptandı (Tablo XX). Grup 1, 2 ve 3'te İD ve BID gelişen olgu sayıları istatistiksel olarak farklı değildi. Grup 2'de insülin ile DHEAS arasında ( $r=0.548$ ,  $p=0.003$ ) orta derecede pozitif ilişki saptandı.

**Tablo XX.** Diyabetik ketoasidozlu olgular dışındaki olguların insülin direnci değerlendirmesi

|                              | <b>Grup 1</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n (%)</b> | <b>Toplam</b><br><b>n (%)</b> |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| İnsülin direnci              | 1 (%4)                        | 5 (%24)                       | 2 (%8)                        | 8 (%12)                       |
| Bozulmuş insülin duyarlılığı | 8 (%35)                       | 4 (%19)                       | 8 (%33)                       | 20 (%29)                      |
| Normal                       | 14 (%61)                      | 12 (%57)                      | 14 (%58)                      | 40 (%59)                      |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda  $p>0,05$

Grup 1 (%61) ve Grup 2’de 14’er olguda (%52), Grup 3’te ise 11 olguda (%46) hipoalbüminemi saptandı. Hipoalbüminemi saptanan olgulardan Grup 1’de dört olguda (%17), Grup 2’de üç olguda (%11) ve Grup 3’te ise bir olguda (%4) ciddi hipoalbüminemi gelişmişti. Her üç gruptaki olgularda albümin ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri Tablo XXI’de verilmiştir.

**Tablo XXI.** Albümin ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine göre olguların dağılımı.

|          | <b>Grup 1</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n (%)</b> | <b>Toplam</b><br><b>n (%)</b> |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Albümin  |                               |                               |                               |                               |
| < 3 g/dl | 4 (%17)                       | 3 (%11)                       | 1 (%4)                        | 8 (%11)                       |
| 3-4 g/dl | 10 (%44)                      | 11 (%41)                      | 10 (%42)                      | 31 (%42)                      |
| > 4 g/dl | 9 (%39)                       | 13 (%48)                      | 13 (%54)                      | 35 (%47)                      |
| ALT      |                               |                               |                               |                               |
| >40 IU/l | 11 (%48)                      | 6 (%22)                       | 6 (%25)                       | 23 (%31)                      |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda  $p>0,05$

Olguların serum kalsiyum düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup 1’de on olguda (%43), Grup 2’de sekiz olguda (%30) ve Grup 3’de ise dört olguda (%17) hipokalsemi saptandı. Hipokalsemili olguların 16’sında (%73) hipoalbüminemi de vardı ve bu olguların düzeltilmiş kalsiyum değerlerine göre yeniden değerlendirildiğinde; Grup 1’de beş olguda (%22), Grup 2’de üç olguda (%11) ve Grup 3’de bir olguda (%4) hipokalsemi saptandı. Sadece bir olgu (Grup 1’de) konvulsiyon şeklinde bulgu verdi. Hiperkalsemi Grup 1 ve Grup 3’te birer olguda saptandı, müdahale gerektirmeden düzeldi.

Hipoparatiroidi Grup 1’de üç olguda (%13), Grup 2’de yedi olguda (%26) ve Grup 3’te ise üç olguda (%13) saptandı. Hiperparatiroidi ise Grup 1’de bir olguda (%4), Grup 2’de üç olguda (%11) ve Grup 3’te ise iki olguda (%8) saptandı.

Grup 1’de bir ve Grup 2’de iki hipoparatiroidili olguya hipokalsemi eşlik etmekteydi, Grup 2’deki bir olguda ise sınırda hiperkalsemi (10,5 mg/dl) eşliği vardı, diğer olgular normokalsemikti. Hipoparatiroidili olgularda (n: 13 ve %18) ortalama kalsiyum

düzeyi Ca=9,8 mg/dl (7.1 ile 10.5mg/dl arasında) idi. Hiperparatiroidizm saptanan olguların tümünde hipokalsemi eşlik etmekteydi. Olguların kalsiyum ve PTH düzeylerinin dağılımı Tablo XXII’te gösterilmiştir.

**Tablo XXII.** Kalsiyum ve Paratiroid hormon düzeylerinin dağılımı

|                          | <b>Grup 1</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n (%)</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n (%)</b> | <b>Toplam</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Kalsiyum</b>          |                               |                               |                               |                               |
| <8,5 mg/dl               | 10 (%43)                      | 8 (%30)                       | 4 (%17)                       | 22 (%30)                      |
| 8,5-10,5 mg/dl           | 13 (%57)                      | 18 (%67)                      | 19 (%79)                      | 50 (%68)                      |
| >10,5 mg/dl              | 0 (%0)                        | 1 (%4)                        | 1 (%4)                        | 2 (%3)                        |
| <b>Paratiroid hormon</b> |                               |                               |                               |                               |
| <9 pg/ml                 | 3 (%13)                       | 7 (%26)                       | 3 (%13)                       | 13 (%18)                      |
| 9-65 pg/ml               | 19 (%30)                      | 17 (%15)                      | 19 (%29)                      | 55 (%74)                      |
| >65 pg/ml                | 1 (%4)                        | 3 (%11)                       | 2 (%8)                        | 6 (%8)                        |

\*Gruplar arası kıyaslamalarda p>0,05

Kalsiyum ile PTH arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1 ve Grup 2’de zayıf negatif korelasyon (sırasıyla Grup 1: r=-0,367, p=0,045; Grup 2: r=-0,419, p=0,030) saptanırken Grup 3’te anlamlı korelasyon saptanmadı (r=-0,199, p=0,352). Tüm olgular açısından değerlendirildiğinde ise kalsiyum ve PTH arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (r=-0,381, p=0,041). Kalsiyum ile albümin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Grup 1 ve Grup 2’de orta derecede pozitif korelasyon (sırasıyla Grup 1: r=0,696, p=0,0005; Grup 2: r=0,508, p=0,007) saptanırken Grup 3’te anlamlı korelasyon saptanmadı (r=0,336, p=0,108). Tüm olgular açısından değerlendirildiğinde; kalsiyum ile GKS arasında anlamlı korelasyon saptanmazken (r=0,077, p=0,513) kalsiyum ile PRISM puanı arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (r=-0,296, p=0,010).

DHEAS düzeyi; Grup 1’de iki (%9), Grup 2’de üç (%11) ve Grup 3’te ise üç (%13) olguda yüksek iken (p>0,05) ; Grup 1’de dokuz (%39), Grup 2’de 13 (%48) ve Grup 3’te ise yedi (%29) olguda düşük saptandı (p>0,05).

Grup 1’de 14 olguda (%61), Grup 2’de 13 olguda (%48) ve Grup 3’te 14 olguda (%58) PKT’de yükselme saptandı. PKT yüksekliği açısından olgu sayıları gruplar arası kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Grup A’da 22 olguda (%59) ve Grup B’de 20 olguda (%54) PKT yüksekliği bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Kritik hastalığın yarattığı ağır stresle oluşan endokrin değişikliklerinin mekanizmaları, önemi, zamanı, süresi ve bu değişikliklerin prognostik değeri yeterince bilinmemektedir. Hormonal yanıtlarının farklı olması nedeniyle kritik hastalıklı çocuklar daha özel bir gruptur. Bununla birlikte varolan çalışmaların çoğu septik adultlarda yapılmıştır ve kritik hastalığı olan çocuklarda nöroendokrin disfonksiyon ile ilişkili belirsizlik devam etmektedir. Ayrıca, çocuklardaki az sayıda çalışmanın çoğunda standart doz ACTH uyarı testi kullanılmıştır. AY tanısında standart doz (250 µg) ACTH testi yaygın olarak kullanılmasına rağmen, son yıllarda düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testinin AY tanısında daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir (7,23,25).

Kritik hastaların çoğunda HHA eksenin aktivasyonunu yansıtan ve homeostatik adaptasyon sonucu olduğu düşünülen yüksek kortizol düzeyleri vardır. Kritik hastalıkta sağkalım için yeterli kortizol yanıtının gelişmesi esansiyeldir ve yeterli kortizol yanıtı gelişmediğinde AY oluşur. Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda farklı AY sıklıkları rapor edilmiş ve AY'in yarattığı hemodinamik etkilere dikkat çekilmiştir (36-37).

Ağır sepsis gibi kritik hastalığı olanlarda katekolamin reseptörlerinin sensitivitesi değişmekte ve hipotansiyon sık görülmektedir. Bu olgularda gelişen hipotansiyon kortizol yetersizliğinden de kaynaklanabilir. Kortizol anjiyotensin-II ve katekolaminlere normal kardiyovasküler yanıt gelişmesinde rol oynar, kardiyak atım ve KB'nı düzenler (38). Kritik hastalarda AY'in semptom ve bulguları ön planda olmadığından ve hipotansiyonun başka sebepleri de olabileceğinden 'adrenal disfonksiyon' tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Bu hastalarda "sıvı replasmanı ve inotropik tedaviye refrakter hipotansiyon" en önemli klinik bulgu olarak belirtilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin refrakter KB düşüklüğü ve katekolamin disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Septik hastalarda hidrokortizon tedavisi ile IL-6 düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (7,39,40). Çalışmamızda KB düşüklüğü olan ve sıvı replasmanı yapılan olgularda TNF-α ve IL-10 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti fakat IL-6 için aynı anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte KB ile IL-6 ve IL-10 arasında negatif ilişki saptandı. De Jong ve arkadaşlarının çalışmasında (39) katekolamin refrakter şoklu hastalarda AY sıklığı %74 oranında rapor edilmişken, başka çalışmalarda da %24 ile %61 gibi farklı oranlar bildirilmiştir (22,27-29). Chang ve arkadaşlarının (41) acil servise başvuran 30 kritik hastalıklı erişkin olguda

yaptıkları çalışmada, hemodinamik instabilite oranı %19-43 ve AY oranı %30 olarak rapor edilmiştir. Olgularımızın %51'inde sistolik KB düşüklüğü, %41'inde diyastolik KB düşüklüğü vardı ve AY sıklığı %28 olarak saptandı. Sistolik ve diyastolik KB düşüklüğü çalışmamızda sepsis ve septik şoklu olguların olduğu Grup 1'de anlamlı olarak daha yüksekti. Gruplar arasında AY'li olgularımızın dağılımına baktığımızda %41 oranıyla Grup 3'te en yüksekti ( $p>0.05$ ). Septik ve nonseptik olgularda AY sıklığı açısından anlamlı farklılık olmaması nedeniyle, septik olmayan kritik hastalıklı olgularda da AY'in mutlaka akılda tutulması gerektiği kanısındayız.

AY'i olan kritik hastalarda hem hipovolemik hem de hiperdinamik şok geliştiği rapor edilmiştir (42). Septik şoklu olgulardan oluşan çalışmalarda AY ile refrakter şokun ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,29). Pizarro ve arkadaşları (29) AY'i olmayan (standart doz ACTH uyarısına kortizol artışı  $> 9\mu\text{g}/\text{dl}$ ) septik şoklu olgularının tümünün sıvı replasmanına yanıtı olduğunu ve aşikar AY olan tüm olgularında da katekolamin refrakter şok olduğunu bildirmiştir. Sarthi ve arkadaşları (43), yaşları 9 ay ile 5 yıl arasında değişen ve sıvı refrakter septik şoku olan 30 çocuktan oluşan çalışmalarında SAY'i olan olgularda katekolamin refrakter şok sıklığını %20 olarak rapor etmiştir. Bu hastalarda uzamış eksojen katekolamin kullanımının katekolamin reseptörlerinde down-regülasyona neden olduğu ve katekolamin direncini arttırdığı başka çalışmalarda gösterilmiştir (24,44). Hatherill ve arkadaşlarının (27) septik şoklu 33 çocuk olgudan oluşan çalışmalarında, AY saptanan olgulara daha fazla katekolamin desteği gerektiği rapor edilmiştir. Hebbar ve arkadaşları (45) ise 29 septik şoklu çocuk olgunun 24'ünde (%83) sıvı ve vazopressör desteğine gereksinim duyulduğunu ve AY sıklığının bu olgularda %58 olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda olgularımızın %44'üne sıvı replasman tedavisi, %37'ine inotropik tedavi verildi ve sıvı replasmanı yapılan olgularımızda kortizol düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Bu olgular sıvı replasmanı yapılmayan olgularla kıyaslandığında AY sıklığı da daha yüksek (%36) olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Literatürle uyumlu olarak sıvı replasmanı yapılan ve inotropik tedavi gereksinimi olan olguların oranı Grup 1'deki septik olgularda en yüksekti. Sıvı replasmanına yanıtı olmama oranı da yine bu gruptaki olgularımızda en fazlaydı.

Uzamış hipotansiyon ve katekolamin refrakter şok tablosu devam ettiğinde ÇOY gelişmektedir (3). Farklı çalışmalarda kritik hasta çocukların %11-56'ında ÇOY geliştiği gösterilmiştir. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen PYBÜ'lerindeki ölümlerin

çoğu (%97-100) ÇOY nedeniyle olmaktadır (46). Pizzaro ve arkadaşlarının (29) septik şoku olan 57 olgudan (%74'ünde onkolojik, hepatik ve nörolojik gibi kronik hastalık mevcuttu) oluşan çalışmada katekolamin refrakter şok tablosu gelişen 37 olgunun 20'si (%54) izlemde kaybedilmiştir. Çalışmamızda ÇOY gelişen olguların %57'si Grup 1'deydi ve bu olgulardan ikisi (%25) izlemde eksitus oldu. Grup 1 için genel mortalite oranı %14 idi. ÇOY gelişen olguların oranı yanında sıvı ve katekolaminlere yanıtızlık oranı da en fazla Grup 1'deki olgulardaydı. Loisa ve arkadaşları (47) septik şoklu erişkinlerde AY ile ÇOY gelişimi arasında anlamlı ilişki bildirmiştir. Çalışmamızda ÇOY gelişen olgularda AY oranı %36 idi ve ÇOY gelişmeyenlerle (%28) kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). ÇOY gelişen olgularımızda da bazal kortizol ve uyarılmış kortizol düzeyleri, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri daha yüksek iken IL-10 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Markovitz ve arkadaşları (48) 0-17 yaş arası ağır sepsisli 6.693 olguyu geriye dönük değerlendirmiş ve %48'inde MV gereksinimi olduğunu rapor etmiştir. Zimmerman ve arkadaşları ağır septisli 477 çocuk olgunun 193'üne GK tedavi vermiş ve diğerleriyle MV gereksinimi açısından incelemiştir. GK verilen ve verilmeyen olgular arasında MV gerektiren ortalama gün (sırasıyla ortalama 8,3 gün ve 7,7 gün) açısından anlamlı fark bulunamamıştır (49). Çalışmamızda olguların %11'inde MV uygulandı ve bunların %62'si Grup 1'deydi ( $p<0,05$ ). MV gerektiren olgularda AY oranı (%38) daha yüksek olmakla birlikte, MV gerektirmeyenlerle (%27) kıyaslandığında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Yoğun bakım hastalarında genellikle %30 civarında adrenal yetmezlik görülürken, sepsis ve septik şokta bu oran %50-60 civarında bildirilmektedir (50,51). Çalışmamızda kritik hastalığı olan üç grubun ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri benzerdi ve septik olgulardan oluşan Grup 1'de AY sıklığı %17 olarak saptandı. Pediatrik sepsis, PYBÜ organizasyon ve teknolojisindeki büyük gelişmelere rağmen yüksek bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sepsis ve septik şoklu olgulardan oluşan Grup 1'in sonuçlarına özellikle dikkat çekmek istiyoruz. Bu grupta AY sıklığımızın diğer gruplardan yüksek olmaması ve septik olgularda kortizol ve ACTH düzeylerine bakılmaksızın hemodinamik instabilitenin hidrokortizon tedavisi ile düzeldiğini destekleyen yayınların olması (29), kortizole periferel hedef organlarda direnç geliştiğini düşündürdü. Ayrıca, AY sıklığımızın bazı çalışmalara göre nisbeten düşük olmasında, olgularımızın çoğunun her iki skorumu göre de 'orta derecede riskli'

grupta yer almasının rolü olabileceği gibi, kullanılan test yöntemlerinin farklılığı da etkili olmuş olabilir.

Kritik hastalarda strese yanıt olarak dikkat çekici bir kortizol artışı yanında, plazma kortizol düzeyinin hastalığın ağırlığı ile pozitif orantılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte optimal kortizol yanıtının ne olması gerektiği ve eşik değer konusunda henüz tam bir uzlaşma sağlanmış değildir. Bazı çalışmalarda 18-20 µg/dl arasındaki bazal kortizol düzeyleri strese yeterli kabul edilmiştir (7,52). Marik ve Zaloga (9) streste 25 µg/dl'den yüksek kortizol düzeylerinin en uygun olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, üç grupta da bazal kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olması literatürle uyumluydu ve kritik hasta çocuklarda AY tanısının akla gelmesi için kortizol düzeyinin düşmesinin beklenmemesi gerektiğini, aksine kortizol yeterince yükselmezse AY için uyarıcı olması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Kritik hastalarda hastalığın ağırlığı ile nöroendokrin disfonksiyon derecesinin korele ve hastalık şiddet skoru yüksek olan hastalarda yüksek kortizol düzeyleri saptanmıştır (9,53). Singhi ve arkadaşları (54) 30 menenjitli çocukta yaptıkları çalışmada, serum kortizolu ile GKS arasında negatif bir ilişki saptamıştır. Hebbar ve arkadaşları (45) septik ve nonseptik hastalardan oluşan 73 olgu ile yaptıkları çalışmada septik grupta daha yüksek PRISM skoru saptamıştır. Diğer yandan, Schein ve arkadaşlarının (55) çalışmasında hastalığın ciddiyetinin kortizol düzeylerindeki değişim ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda PRISM-III puanı en yüksek Grup 1'deki septik olgulardaydı ve Grup 3'teki nonseptik cerrahi olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Üç gruptaki olgularımızın GKS puanı benzerdi. PRISM-III skorlamasında olgularımızın %12'si "rölatif mortalite riski yüksek" olan 15-29 puan aralığında, %73'ü ise "rölatif mortalite riski orta derecede" olan 5-14 puan aralığındaydı. Yine GKS'de olgularımızın %27'si artmış mortalite riskini ve mekanik ventilasyon (MV) gereksinimini işaret eden ≤8 puan ve %56'sı orta derecede beyin hasarını gösteren 9-12 puan aralığındaydı. Olgularımızda kortizol düzeyleri ile PRISM-III veya GKS arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; Grup 1'de GKS ile kortizol düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki saptanırken, Grup 3'de PRISM-III puanı ile sadece uyarılmış kortizol düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Grup 2'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca Grup 1'deki olguların PRISM-III puanları Grup 3'teki olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu bulgular, Grup 1'deki



olgularımızın klinik tablosunun beklenildiği gibi diğer gruplardaki olgulardan daha ağır olduğunu destekleyen, literatürle uyumlu göstergelerdi (56,57).

Kritik hastalık süresince kortizol düzeyindeki persistan yüksekliğin faydalı olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak, HHA eksen hasarı sonucu düşük serum kortizol düzeyi ve HHA eksenin aşırı uyarılması sonucu yüksek serum kortizol düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili de olabilmektedir. Aşırı yüksek serum kortizol düzeyinin rölatif steroid direncini yansıttığı düşünülmektedir (9,52,56,58). De-Kleijn ve arkadaşları (59) meningokokal hastalığı olan 72 pediatrik hastada yüksek ACTH ve düşük serum kortizol düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir. McKee ve arkadaşları (60) da kritik hastalarda düşük kortizol düzeylerinin artmış mortaliteyle ilişkisini göstermiştir. Eksitus olan meningokokal menenjitli olgularda serum kortizol düzeyleri sağ kalan meningokokal sepsisli olgulardan daha düşük rapor edilmiştir. Bu olgularda düşük kortizol düzeyinin, adrenal korteksin şok tablosunda yetersiz perfüzyonu veya artmış endotoksin ve TNF- $\alpha$  üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (61). Schein ve arkadaşları (51) erişkin septik şoklu 37 olguda kortizol düzeylerinde artış olduğunu ama bu artışın değişken olduğunu rapor etmişlerdir. Değişkenliğin sebebi olarak; infeksiyon tipi, şok süresinin uzunluğu, kan basıncı ve örnek alım zamanındaki farklılıkların etken olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda izlem esnasında sadece iki olgu kaybedilmişti ve bu iki olgu da yüksek bazal kortizol düzeylerine sahipti. Birinin bazal kortizolü 190,6 $\mu$ g/dl düzeyinde abartılıydı. Kritik hastalığın akut fazı (7-10 gün) ve kronik fazında HHA ekseninde farklı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (62). Mortalite oranımızın düşüklüğü, olgularımızın bazal kortizol düzeylerinin genel olarak abartılı yüksek veya düşük olmaması veya uzamış kritik hastalığa sahip olmamalarıyla da ilişkili olabilir.

Kritik hastalık esnasında yeterli kortizol artışı olmadığında akut AY tablosu geliştiği açıktır. SAY'te olguların yüksek bazal kortizol düzeylerine rağmen ACTH uyarısına yeterli kortizol artışı şeklinde yanıtı yoktur. Aşık AY'te ise olguların hem bazal kortizol düzeyleri düşüktür hem de ACTH uyarı testine yeterli yanıt veremezler (29). Çalışmamızda düşük doz (1  $\mu$ g/dl) ACTH uyarısıyla yeterli kortizol yanıtı alınamayan (kortizol artışı < 9 $\mu$ g/dl) ve AY saptanan olgularda, bazal kortizol ve ACTH düzeylerinin AY gelişmeyen olgulara göre daha yüksek olduğunun gösterilmesi kritik hastalıklı çocuklar için diğer bir önemli bulgudur. Grup 1 ve Grup 2'de ACTH uyarı testinde 0.dakika ile 30. ve 60.dakikalar arasındaki kortizol artışı istatistiksel anlamlı iken, 30.

dakika ile 60.dakikalar arasındaki kortizol düzeyinde anlamlı farklılık yoktu. Grup 3'te ise ACTH uyarısından sonra sadece 0.dakika ile 30.dakikalar arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulguların ışığında, kritik hastalarda ACTH uyarısından sonra 30. veya 60. dakikalardan sadece birinde örnek almanın yeterli olacağı, Grup 3 olguları da gözönüne alındığında bazal örnek alındıktan sonra 30.dakikada örnek almanın daha akılcı bir tercih olacağı söylenebilir. ACTH uyarısından sonra tek örnek alınması testin maliyetini de azaltacaktır.

Kritik hasta çocuklarda adrenal yetmezliğin insidansı farklı oranlarda rapor edilmiştir. Yine de ağır sepsis ve ağır stres durumlarında HHA eksenin uygun yanıtını gösteren optimal ACTH ve kortizol konsantrasyonları henüz yeterince net değildir. Hatherill ve arkadaşları ( 28) septik şoklu 33 çocukta yaptıkları çalışmada düşük doz ACTH testi kullanarak (kortizol artışı  $<7 \mu\text{g/dl}$ ) aldıklarında %52, Menon ve Clarson (22) 13 kritik hasta çocukta standart doz ACTH testi ile (bazal kortizol  $<7\mu\text{g/dl}$  ve pik kortizol  $<18\mu\text{g/dl}$ ) %31, Pizarro ve arkadaşları (29) 57 septik şoklu çocukta yine standart ACTH testiyle kortizol artışında  $\leq 9\mu\text{g/dl}$  düzeyini esas alarak %44 olarak rapor etmiştir. Menon ve Clarson'un çalışmasında (22) olgu sayıları oldukça düşük olmakla birlikte AY oranı bizim olgularımızdakine en yakındı ve hastalık ağırlığını belirlemede PRİSM skorlamasını kullanmışlardı.

Kritik hastalıkta AY için kullanılan olan çok çeşitli tanımlamalar vardır (29). Bu tanımlamaların çoğu erişkin çalışmaları sonucunda oluşturulmuştur. Rothwell ve arkadaşları (63) AY tanımlaması için ACTH testi sonrası kortizol artışını  $<9 \mu\text{g/dl}$  olarak AY insidansını %40 olarak bildirmiş (çalışmamızda %20); Hatherill ve arkadaşları (27) ACTH testi sonrası kortizol artışını  $<7,5 \mu\text{g/dl}$  aldığında AY insidansını %52 (çalışmamızda %15); Marik ve Zaloga (9) bazal kortizolü  $<25 \mu\text{g/dl}$  ve testi sonrası pik kortizol  $<25 \mu\text{g/dl}$  ise AY insidansını %61 (çalışmamızda %13); Loisa ve arkadaşları (47) bazal kortizol  $<25 \mu\text{g/dl}$  ve test sonrası kortizol artışını  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  olarak aldığında AY insidansını %5 (çalışmamızda %9); Menon ve Clarson (22) bazal kortizol  $<7 \mu\text{g/dl}$  ve ACTH testi sonrası kortizol artışı  $<18 \mu\text{g/dl}$  aldığında AY insidansını %31 (çalışmamızda %2) olarak bildirmiştir. Çalışmamızda bazal kortizol  $< 20 \mu\text{g/dl}$  ve kortizol artışı  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  olarak alındığında (29) AAY %3 oranında, bazal kortizol  $\geq 7 \mu\text{g/dl}$  ve kortizol artışı  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  (43) ise SAY tanısı %30, bazal kortizol  $\geq 20 \mu\text{g/dl}$  ve kortizol artışı  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  kullanıldığında (71) ise SAY %26 oranında saptanmıştır.

Hebbar ve arkadaşlarının (45) çalışmasında ise 29 septik şoklu çocuk olguda, ACTH testi yapmadan bazal kortizol düzeyini kortizol  $<15 \mu\text{g/dl}$  veya  $<7 \mu\text{g/dl}$  aldıklarında AY sıklığını sırasıyla %58 ve %7 olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda kullandığımız AY-a tanımlamasına göre iki olguda (%3) aşikar AY saptanırken, AY-b tanımlamasına göre aşikar AY'li olan olgumuz yoktu. SAY-a tanımlamasına göre 19 olguda (%26), SAY-b tanımlamasına göre ise 22 olguda (%30) SAY saptandı. AY oranlarındaki bu farklılıklarda, kullanılan tanımlamalardaki kortizol düzeylerinin farklılıkları yanında; kullanılan test yöntemi (standart ACTH testi / düşük doz ACTH testi), altta yatan başka bir kronik hastalığın olup olmaması, seçilen çalışma gruplarının yaş, cinsiyet ve pubertal durumları açısından homojen olup olmadıkları, kritik hastalığın kaçınıcı günü olduğu ve kan örneklerinin alım zamanı gibi faktörler etkili olabilir.

Annane ve arkadaşları (8) vazopressör tedavi gerektiren adult septik şoklu olgularda bazal kortizol düzeyi ile uyarılmış kortizol (düşük doz ACTH) düzeyindeki artışın klinik seyirde prognostik önemi olduğunu, bazal kortizol düzeyi  $>34 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $<9 \mu\text{g/dl}$  ise kötü prognoz (%82 mortalite), bazal kortizol  $<34 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $<9 \mu\text{g/dl}$  ise iyi prognoz (%26 mortalite) ve bazal kortizol  $>34 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $>9 \mu\text{g/dl}$  ise orta prognostik (%67 mortalite) gösterge olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca Annane ve arkadaşlarının (8) bu çalışmasında, aşikar AY'li olgunun saptanmaması ilginç bulunmuştur. Çocuklarda standart ACTH testi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise bazal kortizol düzeyi  $<20 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $>9 \mu\text{g/dl}$  olduğunda iyi prognoz göstergesi (%24 mortalite) ve bazal kortizol  $\geq 20 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $>9 \mu\text{g/dl}$  olduğunda orta prognoz (%33 mortalite) ve bazal kortizol  $<20 \mu\text{g/dl}$  ve artış  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  olduğunda ise kötü prognoz (%50 mortalite) göstergesi olarak rapor edilmiştir (29). Çocuklarda yapılan başka bazı çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da AY'in mortaliteye aşikar bir katkısı saptanamadı (27,29). Diğer çalışmalara göre nisbeten daha homojen olan çalışma grubumuzda genel mortalite oranının düşük olması (%2.7), olgularımızın çoğunun kullanılan her iki skorlama sistemine göre de 'orta derecede riskli' grupta yer almasıyla ilişkili olabileceği gibi, bazal kortizol düzeylerinin genel olarak abartılı yüksek veya düşük olmaması ile de ilişkili olabilir.

Endokrinologlar ve yoğunbakımcılar arasında kritik hastalardaki AY'in önemi konusunda fikir ayrılıkları vardır. Menon ve arkadaşlarının (66) 43 pediatrik endokrinolog ve 59 pediatrik yoğunbakımcı ile soru-cevap şeklinde yaptıkları bir çalışmada, yoğun

bakımcıların %51'i, endokrinologların ise %19'u hipotansif kritik hasta çocukları hidrokortizon ile tedavi ettiklerini bildirmiştir. Bizim çalışmamız septik şoklu olgularda GK tedavisinin fayda ve risklerinin değerlendirilmesi üzerine kurgulanmamıştır. Bununla birlikte, katekolaminlere vasküler cevapsızlığın hidrokortizon tedavisi ile düzeldiği septik şoklu hastalarda gözlenmiş ve kortikosteroidlerin AY'i olan olgularda norepinefrin duyarlılığında artışa neden olduğunu rapor edilmiştir (25,67,68). Septik şoklu hastalarda randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, düşük doz hidrokortizon tedavisinin şokun geri dönüşümünde faydalı ve vazopressör tedavi ihtiyacında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (68-70). Pizzaro ve arkadaşları (71) ilk 5 gün içinde katekolamin refrakter şok saptanan tüm çocuklara düşük doz hidrokortizon verilmesini önermiştir. Annane ve arkadaşlarının (70) sıvı ve katekolamin refrakter septik şoku olan 300 olgudan oluşan randomize, plasebo-kontrollü çalışmasında, 28-günlük mortalite oranı hidrokortizon ile tedavi edilen olgularda %53, plasebo ile tedavi edilenlerde ise %63 olarak saptanmıştır. Başka çalışmalarda da, 1-2 haftalık hidrokortizon tedavisi verilen olgularda şokun erken geri döndüğü ve vazopressör tedavi süresinde azalma olduğu saptanmıştır (72,73).

Kritik hastalarda inflamatuvar sitokinler yanında antiinflamatuvar sitokinler de artmaktadır ve nöroendokrin değişikliklerin çoğundan sitokinler sorumlu tutulmaktadır. (68,74). Sadece sitokinler endokrin hücreleri etkilememekte, hormonlar da immün hücre fonksiyonu ve sitokin sekresyonunu etkilemektedir. İnflamatuvar ve non-inflamatuvar strese artan sitokinler HHA eksenini uyarırken aynı zamanda GK reseptörlerinin ekspresyonunu azaltırlar (75). Sepsisli farelerde yapılan bir çalışmada karaciğerde GK reseptörlerinde %40 azalma olduğu gösterilmiştir (76). Sepsiste mononükleer hücrelerdeki reseptörlere kortizolün afinitesinde azalma olduğu da gösterilmiştir (77). Ayrıca, endotoksin ve TNF varlığında hem ACTH'nın reseptörüne bağlanması hem de pregnanolon sentezinin azaldığı rapor edilmiştir (78). Travma, sepsis ve inflamatuvar hastalıklarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Adrenal fonksiyon inflamasyon ile yakın ilişkilidir. HHA eksen TNF- $\alpha$  sentezinin başlıca düzenleyicisidir ve GK'lerin TNF- $\alpha$  sentezini inhibe ettiği bilinir. TNF- $\alpha$  birçok inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde önemli role sahiptir. IL-10 lenfositlere ilaveten hipotalamus, hipofiz ve nöral dokularda da üretilir ve hipotalamus ve hipofizde sırasıyla CRH ve ACTH sentezini artırır, GK sentezinin regülasyonunda rol oynar. IL-6 insanlarda HHA eksenin güçlü bir uyarıcısı olarak bilinir (79). Yanığı olan

kritik hastalarda IL-6 ve IL-10 düzeyi ile mortalite arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir (80).

Adultlarda yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin eksitus olan sepsisli olgularda sağkalanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiş olmakla birlikte henüz prognostik bir belirteç kullanılmamaktadır (81). Hatherill ve arkadaşları (81) septik şoklu 75 çocuk olguda sitokin düzeylerinin organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkisini incelemiş, mortalite oranlarını %28 olarak bildirmiş ve başlangıç TNF ile IL-10 düzeylerinin organ yetmezliği olan ve mortal seyreden olgularda daha yüksek olduğunu saptamışlar, sitokin kaskadının end-organ zararında rol oynayabileceğini düşünmüşler, daha net sonuçlar için periyodik ölçümlerin önemini vurgulamışlardır. Oppert ve arkadaşları (82) septik şoklu 48 olgu ile yaptıkları çalışmada, başvuruda yüksek olan IL-6 düzeylerinin izlemde klinik düzelme ile beraber azaldığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda IL-6 düzeyleri Grup 2’de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. IL-6 düzeylerinin hem septik olguları içeren Grup 1’e göre Grup 2’de daha yüksek olması, ayrıca Grup A’daki olguların IL-6 düzeylerinin Grup B’den daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak farklı bulunmaması ( $p>0.05$ ) literatürle çelişkiydi ve IL-6’nın standart sapma değerinin yüksekliğiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Septiste TNF- $\alpha$  artışı Gram pozitif bakterilerdeki teikoik asit ile peptidoglikanlarla ilişkili bulunmuştur. Deneysel olarak intravenöz endotoksin verildikten sonra dakikalar içerisinde TNF- $\alpha$ ’nın hızla arttığı da gösterilmiştir (7). Çalışmamızda TNF- $\alpha$  düzeylerinin septik olguları içeren Grup 1’de Grup 3’e göre ve infeksiyöz olgulardan oluşan Grup A’daki olgularda Grup B’ye göre anlamlı olarak yüksek olması ( $p<0,05$ ) literatürle uyumluydu.

Sepsisli hastalarda IL-6 ile ACTH düzeyi arasında pozitif, kortizol düzeyi ile de negatif korelasyon rapor edilmiştir (59). Çalışmamızda bazal kortizol ile IL-6 arasında Grup 1’de zayıf pozitif ilişki, Grup 3’te IL-10 ile kortizol arasında da orta derecede pozitif ilişki saptandı. AY’li olgularımızda IL-6 düzeyi daha düşük, IL-10 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte farklılık anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Travmalı kritik hastalarda düşük doz ACTH uyarısına yanıtız olgularda uygun yanıt verenlere göre daha yüksek IL-6 düzeyi gösterilmiştir (83). Dimopoulou ve arkadaşları 37 kritik hastalığı olan erişkin olguda yaşayanlara oranla ölen olgularda daha yüksek ACTH düzeyi, uzamış kortizol yüksekliği ve eşlik eden yüksek IL-6 düzeyi rapor etmiştir (89).

Konjenital diafragmatik herni, pankreatit, travmatik beyin hasarı gibi çok geniş yelpazedeki klinik tablolarda adrenal disfonksiyon tanımlandığı (84) için çalışmamızdaki amaçlardan biri de multipl travma ve major cerrahi girişimlerin adrenal fonksiyona etkilerini belirlemektir ve bu nedenle Grup 3'ü oluşturmuştuk. Kortizol düzeyinin cerrahi işlemin büyüklüğü ile orantılı olarak 30-50 µg/dL'ye kadar artış gösterdiği, laparotomi gibi cerrahi işlemleri takiben erken postoperatif dönemde kortizol ve kortikotropin düzeylerinin en üst noktaya ulaşmış, 72 saat içerisinde normale döndüğü rapor edilmiştir (86,87). Kritik hastalık durumunda serum kortizol düzeyinin majör cerrahi geçiren hastalardan daha fazla artış gösterdiği ve majör travması olan hastalarda da serum kortizol düzeyinin akut hastalığı olmayan olgulara göre anlamlı olarak artış gösterdiği ve bir hafta boyunca 30 µg/dL'nin üzerinde seyrettiği bildirilmiştir (19,88).

Dimopoulou ve arkadaşları (89) travmatik beyin hasarı olan 40 adult olgunun erken postakut fazında düşük doz ACTH testi yaparak HHA eksen fonksiyonunu araştırmış ve ortalama kortizol artışını 5.9 µg/dl (1.0 ile 16.5 µg/dl arasında) olarak saptamış ve uyarılmış kortizol düzeyi için 18 µg/dl'yi eşik değer olarak aldıklarında olguların altısında (%15) AY rapor etmiştir. Aynı çalışmada IL-6 düzeylerini AY'li olan olgularda daha yüksek bulmuşlar, fakat TNF-α düzeyinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. TNF-α düzeylerinde farklılık olmaksızın IL-6 düzeyindeki yüksekliğin adrenal hipofonksiyonun bir sonucu olduğunu düşünmüşlerdir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda AY'li olan olgularda olmayanlara göre IL-6 düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte daha düşük, IL-10 düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti ve her iki grupta TNF-α düzeyleri de benzerdi. Bulgularımız TNF-α'nın ACTH ile uyarılmış kortizol düzeylerine inhibitör etkisini desteklemediği gibi, adrenal hipofonksiyonun IL-6 yüksekliğine sebep olabileceğini de desteklememekteydi. Diğer yandan AY durumlarına bakılmaksızın değerlendirildiğinde, IL-6 ve IL-10 en yüksek Grup 2'deki nonseptik olgulardaydı ve Grup 3 ile aralarındaki fark anlamlıydı. TNF-α düzeyleri de Grup 3'te en düşüktü ve Grup 1'deki septik olgular ile kıyaslandığında farklılık anlamlıydı.

Kritik hastalarda düşük T<sub>3</sub> sendromu (%70) ve düşük T<sub>4</sub> sendromu (%22) yaygındır (11). Tiroid hormon düzeylerindeki bu değişiklikte; 5'-monodeiyodinasyonun azalması, serum kortizol düzeyinin yüksekliği, dolaşan deiyodinaz inhibitörleri, ilaçlar, TNF-α ve IL-6'nın rolü olduğu düşünülmektedir. Akut kritik hastalıkta önce ST<sub>3</sub> sentezi azalmakta, hastalığın ağırlığı arttığında ST<sub>4</sub> düzeyi de azalmaktadır (7). HHT eksenindeki bu akut

değişiklikler, kritik hastalık esnasında organizmanın enerji tasarrufuna yönelik bir girişimi olarak yorumlanmaktadır (2,7). Kritik hastalarda  $T_4$  düzeyindeki azalmanın mortalite ile ilişkili bulunmaktadır, özellikle TSH düşüklüğü ile birlikte olduğunda hastalığın ağırlığı ve süresiyle pozitif, prognoz ile negatif ilişkilidir (2,7). Total  $T_4$  düzeyi  $3 \mu\text{g/dl}$ 'nin altında olduğunda mortalite riskinde artış bildirilmiştir (90). Hebbar ve arkadaşlarının (45) çalışmasında düşük  $T_3$  sendromu %78 olmakla birlikte septik olgularda %100, nonseptik olgularda %65 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da hastalık şiddet skorlamasında PRISM-III kullanılmış ve ortalama PRISM-III puanı 12 olarak saptanmıştır. Olgularımızın; %19'unda düşük  $T_3$  sendromu, %3'ünde düşük  $T_4$  sendromu, %7'sinde ise hem düşük  $T_3$  hem de düşük  $T_4$  düzeyi olmak üzere toplam %29'unda nontiroidal hastalık gelişmişti. Kritik hastalara tiroid hormon tedavisi verildiğinde genel olarak klinik fayda saptanmadığı bilinmekle birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada kardiyak cerrahi geçiren hastalar ve beyin ölümü gerçekleşmiş organ donörlerinde tiroid hormon takviyesinin kardiyovasküler fayda sağladığı rapor edilmiştir (91). Çalışmamızda hastalara tiroid hormon replasmanı yapılması planlanmamıştı. Sıvı replasmanı gerektiren olgularımızda  $ST_3$  ve  $ST_4$  düzeyinin daha düşük olması, sıvı replasmanı yapılan olgular arasında da yanıtız olanlarda  $ST_3$ 'ün daha düşük olması ve yine ÇOY gelişen olgularda  $ST_3$  düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olması nontiroidal hastalığın daha ağır klinik tabloda daha sık geliştiğini destekleyen bulgulardı. Eksitus olan olgularımızın birinde  $ST_3$ ,  $ST_4$  düşüklüğü yanında TSH düşüklüğünün de saptanması bu bulgunun daha ağır klinik tablosu olan olgularda prognostik bir gösterge olarak daha geniş serilerde ayrıca araştırılmasının uygun olacağını düşündürdü.

Kritik hastalıklarda artan serum kortizolü ve diğer stres hormonlarının etkisiyle hiperglisemi sık bir bulgudur. Hiperglisemi kısmen insülin direnci nedeniyle veya kritik hastalık esnasında organ ve dokularda insülin bağımlı glukoz uptakenin azalması sonucu da olabilir. Artan glukoz düzeyi her zaman yararlı değildir ve erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da aşırı artmış glukoz düzeyi hastalığın ciddiyetini ve yüksek mortaliteyi işaret edebilir (93). Kritik hastalık esnasındaki hiperglisemi yoğun insülin tedavisiyle sıkı kontrol edildiğinde morbidite ve mortalitenin azaldığı rapor edilmiştir. Diğer yandan yoğun insülin tedavisinin hipoglisemiye yol açarak ciddi yan etki riskini artırdığı da rapor edilmiştir (94). Ayrıca bu hastalarda hiperglisemi sınırı olarak hangi düzeyin alınacağı da tartışılmaktadır (95). Yakın zamanda Preissig ve arkadaşları (96) çocuklarda yaptıkları çalışmada, kritik

hastalık hiperglisemisinin (>140mg/dl persistan hiperglisemi) hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. DKA dışında dokuz olgumuza (%13) insülin infüzyon tedavisi verilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda hiperglisemi tedavisi için özel bir protokol oluşturulmamıştı. Grup 1 olgularımızda glukoz düzeyi ile GKS arasında negatif, Grup 2 ve Grup 3'te ise PRISM-III puanı ile zayıf pozitif ilişki saptandı. Ayrıca DKA'lu olgular dışlandığında cerrahi olguları içeren Grup 3'te hiperglisemi oranının (%88) en yüksek olması ilginçti ve cerrahi kritik hastalarda glukoz monitorizasyonun önemini ortaya koyuyordu. Grup B'deki noninfeksiyöz olgularda (DKA'lı olgular çıkarıldığında) hiperglisemi oranı anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Bu bulgu noninfeksiyöz olgularda "kritik hastalık hiperglisemisinin" infeksiyöz olgulara göre daha sık görüldüğü şeklinde özetlenebilir.

Kritik hastalarda hiperglisemiye yanıt olarak insülin salınımında artış vardır. Ancak akut stres durumunda insülin salınımındaki artışa rağmen rölatif hipoinsülinizm söz konusudur (2,7,11). Çalışmamızda olguların %22' sinde hiperinsülinizm vardı ve üç grupta da glukoz ile insülin düzeyleri arasında yüksek pozitif ilişki saptandı. Ayrıca olgularımızın %12'sinde İD saptandı ve Grup 1, 2 ve 3'te İD gelişen olgu sayıları istatistiksel olarak farklı değildi.

DHEA ve DHEAS adrenal korteksten en fazla sekrete edilen steroiddir ve ACTH testinde kan düzeyleri kortizole paraleldir. Ebeling ve arkadaşları (97) DHEA'nun güçlü bir immün modülatör olduğunu rapor etmiştir. Beishuizon ve arkadaşları (98) septik ve travmalı olgularda yüksek kortizol düzeylerinin çok düşük DHEAS ile ilişkili bulmuş, özellikle en yüksek kortizol düzeyine sahip olgularda en düşük DHEAS düzeyleri olduğunu ve bunun kritik hastalık seyrinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir. AY olan olgularda DHEAS düzeyinin düşük olduğu ve kısa süreli DHEA replasmanının klinik seyri iyileştirdiği de bildirilmiştir (99). Çalışmamızda olguların %39'unda DHEAS düzeyinde düşüklük, %11'inde ise artış saptandı. Her üç grup arasında DHEAS düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ve DHEAS düzeylerinin prognostik bir önemi saptanmadı. Bununla birlikte sıvı replasmanı yapılan ve AY saptanan olgularımızda DHEAS düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptanması düşündürücüydü.

Kritik hastalarda hipokalsemi sık olmakla birlikte insidansı tam olarak bilinmemekte ve farklı sonuçlar rapor edilmektedir. Kritik hasta çocuklarda ilk 24 saatte



200mg/kg veya daha fazla miktarda sıvı replasmanı yapılması ciddi hipokalsemi ile sonuçlanabileceği gibi kan ürünlerindeki yüksek sitrat konsantrasyonu da kalsiyum şelasyonu yaparak geçici hipokalsemiye sebep olabilir. Yine kritik hastalardaki dolaşım bozukluğu sonucu anaerobik glikolizle artan serum laktatının hipokalsemi gelişimi ile ilgisi olabileceği gibi PTH direnci ve sitokinlerle de ilişkisi bildirilmiştir (2,7). Baines ve arkadaşları (100) ağır meningokok infeksiyonu olan kritik hasta çocuklarda hipokalsemi insidansını %74 olarak bildirmiştir. Kritik hastalıklı çocuklardaki başka çalışmalarda bu oran %14-49 arasında değişmektedir (101). Sözkonusu çalışmada ayrıca yüksek PRISM puanı ile düşük kalsiyum düzeyinin ilişkili olduğu, PTH ile iyonize kalsiyum arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir (100). Cardenas-Rivero ve arkadaşlarının (101) çalışmasında ise, kritik hasta çocukların %49'unda total kalsiyum düzeyi düşük ve total kalsiyumu düşük olguların da %18'inde iyonize kalsiyum düzeyinin düşük olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda iyonize kalsiyum düzeyi çalışılmamakla birlikte hipokalsemi oranı %30 idi ve kalsiyum düzeyi ile PRISM puanı arasında negatif korelasyon saptandı. Kritik hastalıklardaki hipoalbumineminin iyonize kalsiyum düzeyini etkilemediği bildirilmiştir. Üç grup olgularımızda hipoalbuminemi sıklığı da benzerdi. Grup 1'de bazal kortizol ile kalsiyum arasında negatif korelasyon saptanması, sıvı replasmanı yapılan ve ÇOY gelişen olgularda kalsiyum düzeyinin anlamlı düşük olması, düşük kalsiyum düzeylerinin hastalığın ağırlığını yansıtan bir bulgu olduğunu destekliyordu.

Hipokalsemisi olan çocukların bazılarında PTH yüksek bulunurken bazılarında yükselmez. Bu çocuklarda ya hipokalsemiye PTH yanıtında yetersizlik veya kalsiyum konsantrasyonunu artırmada PTH'a direnç sözkonusudur. Düşük magnezyum düzeyleri de hipokalsemiye yanıtta PTH sekresyonunu önleyebilir. Ayrıca kritik hastalarda artmış PTH düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,7,102). Çalışmamızda hiperparatiroidizm oranı; Grup 1'de %4, Grup 2'de %7 ve Grup 3'te yine %4 olarak saptanmıştı (genel hiperparatiroidizm oranı %8) ve hiperparatiroidizm saptanan olgularımızın tümüne hipokalsemi eşlik etmekteydi. Çalışmamızda sadece Grup 3'te PRISM skoru ile PTH arasında zayıf pozitif bir korelasyon saptandı. Grup 1'de belirgin hiperparatiroidizmi (163 pg/ml düzeyinde) olan bir olgu izlemde eksitus oldu.

Günümüzde IMA; miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler kazalar gibi birçok durumda önemli bir belirteç olarak gösterilmiştir (103). Genelde David Bar ve arkadaşlarının (104) rapor ettiği 0.400 ABSU

üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını dolayısıyla da iskemi gösterdiği kabul edilirken, 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığını bir göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca bakteriyel ve viral infeksiyonlarda da İMA düzeyi artmaktadır (15). Kritik hasta çocuklarda henüz İMA düzeyiyle ilgili yayınlamış bir çalışma yoktur. Ayrıca sepsis ve septik şoklu olgularda da henüz İMA çalışılmamıştır. Kardiyak cerrahi, aort disseksiyonu ve abdominal cerrahi gibi operasyonlarda postoperatif İMA düzeyinde anlamlı artış rapor edilmiştir (104,105). Çalışmamızda her üç grubun İMA değerleri arasında farklılık anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızın amaçlarında biri, kritik hasta çocuklarda klinik ve biyokimyasal bulgularımızın prognostik bir gösterge olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bu açıdan bulgularımız değerlendirildiğinde sadece desimal yaş, IL-10 ve İMA/albumin oranı adrenal yetmezliğin bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Desimal yaş ve IL-10 düzeyindeki artış AY için bir risk faktörü iken, İMA/albumin oranındaki artış ise AY açısından koruyucuydu. Çocukluk yaş grubundaki kritik hastalarda ilk kez çalışmamız ile bu bulguların, özellikle de, İMA/albumin oranındaki artışın AY riskinde azalmanın bir göstergesi olduğunun saptanması önemlidir.

PKT fizyolojik durumlarda kalsitoninin prohormonudur ve bakteriyel sepsisin bir belirteci olarak öne sürülmüştür. Bakteriyel infeksiyonların virallerden ayırımında CRP den daha spesifik bir belirteç olarak PKT kullanılmaktadır. Ayrıca PKT düzeylerinin hastalığın ağırlığı ile ilişkisi rapor edilmiştir fakat mekanizması bilinmemektedir (107). Hatherill ve arkadaşları (81) PKT düzeylerinin IL-10 ve TNF gibi organ yetersizliği olanlarda daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Bu gözlem PKT salımının sitokin kaskadıyla tetiklendiği hipotezini destekler niteliktedir. Bakteriyel sepsis ve ÇOY olan çocuklarda ilk 12-24 saat içerisinde gözlenen yüksek PKT değerleri ile mortalite riski arasında yüksek ilişki bulunmuştur. ÇOY’de erken prognostik belirteç olarak PKT’nin kullanılabilirliği ve günlük monitorizasyonunun kritik hastaların izleminde faydalı olacağı öne sürülmüştür (108). Çalışmamızda tüm olguların PKT düzeyleri yüksekti ve Grup 1’de (%61) en yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Ayrıca sıvı replasmanı yapılan olgularda ve ÇOY gelişen olgularda PKT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek olmakla birlikte, PKT düzeylerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliğine yönelik anlamlı bir bulgu saptayamadık.

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

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

Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda ilk kez; yaş grupları, pubertal evreleri ve cinsiyet yanında, hastalık şiddeti ile ilgili kullanılan iki farklı skorlama sistemi sonuçları da benzer olan, üç farklı kritik hastalık grubunda, AY sıklığı yine farklı tanımlamalarla birlikte geniş kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme yapılırken, aşikâr AY ve SAY tanısında daha duyarlı olduğu bilinen ve AY tanısında altın standart kabul edilen “insülin tolerans testi” ile sonuçları korele bulunan, “düşük doz ACTH testi”nin kullanılmış olması çalışmamıza ilave bir ayrıcalık kazandırdı. Üç farklı kritik hastalık grubunda AY’e ilaveten diğer endokrinolojik fonksiyonların da ayrıntılı olarak irdelenmesi ve prognoza etkilerinin değerlendirilmiş olması çalışmamızın üstünlüklerindedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda akut kritik hastalık tanımına uyan ve yaşları altı ay ile 15 yıl arasında değişen üç farklı grupta; AY sıklığı araştırılmış, olguların septik, nonseptik ve cerrahi olmasının AY'e ve diğer endokrinolojik ve yaşamsal fonksiyonlara etkisi, bazı sitokinlerin ve IMA düzeyinin prognoza ve AY'e etkileri değerlendirilmiştir. Adrenal fonksiyon değerlendirilirken düşük doz ACTH testi, kritik hastalık şiddeti değerlendirmesinde de PRISM-III ve GKS kullanılmıştır.

Sonuç olarak çocukluk yaş grubu akut kritik hastalıklarında;

1. Kortizol düzeyleri ile hastalık şiddetini yansıtan PRISM-III ve GKS arasında anlamlı ilişki saptandı.
2. Sepsis ve septik şoku olan olgularda daha belirgin olmak üzere KB düşüklüğü, sıvı ve katekolamin refrakter şok, ÇOY sıklığının kısmen kortizol ve sitokin düzeyleri ile ilişkili olduğu saptandı.
3. AY sıklığı (aşikâr ve/veya subklinik), farklı tanım kriterlerine göre %3 ile %30 arasında saptandı. Böylece AY sıklığının belirlenmesinde kullanılan tanısal test ve tanım kriterlerinin önemi ortaya konulmuş oldu.
4. Kritik hasta çocuklarda AY tanısının akla gelmesi için kortizol düzeyinin düşmesinin beklenmemesi gerektiği, aksine kortizol yeterince yükselmezse AY için uyarıcı olması gerektiği gözlemlendi.
5. Adrenal yanıtın “yeterli” veya “yetersiz” olduğunu tam olarak ayırt ettiren net kortizol konsantrasyonu bilinmemesine rağmen, bulgularımız ve literatür bilgileri eşliğinde, akut kritik hasta çocuklarda rastgele alınan kortizol düzeyi  $< 25\mu\text{g/dl}$  ise AY açısından ilave tanısal test yapılmasının faydalı olduğu kanısına varıldı.
6. Akut kritik hasta çocuklarda düşük doz ACTH testinde kortizol düzeyi için 0.dakika ve 30. dakika kan örneği alınmasının yeterli olabileceği saptandı.
7. Nontiroidal hastalık oranı %29 olarak belirlendi. Sıvı replasmanına yanıtız olgularda ve ÇOY gelişen olgularda tiroid hormonları anlamlı olarak daha düşüktü ve kortizol düzeyleri ile tiroid hormonları arasında negatif ilişki saptandı. Ayrıca hastalık şiddet skorları ile tiroid hormonları arasında da negatif ilişki belirlendi.
8. Hiperglisemi sıklığı %59 olarak saptandı. Bu oranın Grup 3'teki olgularda en yüksek olması, travmalı ve cerrahi kritik hastalarda glukoz monitorizasyonun önemini ortaya

koydu. Glukoz düzeyi ile hastalık şiddet skorları ve kortizol arasında pozitif korelasyon saptandı.

9. Hiperinsülinizm %24 ve İD ile BİD %41 olarak oranlandı.
10. Sıvı replasmanı yapılan, ÇOY olan ve sepsisli olgularda daha belirgin olmak üzere, infeksiyöz olgularda hipokalsemi sıklığı daha fazlaydı. Kalsiyum düzeyi ile hastalık şiddet skorları arasında negatif ilişki gösterildi. Grup 1’de bazal kortizol düzeyi ile kalsiyum arasında negatif ilişki saptandı.
11. PTH düzeyi ile hastalık şiddet skoru ve glukoz düzeyleri arasında pozitif ilişki belirlendi.
12. Hipoalbuminemi sıklığı %53 idi ve septik olgularda daha yüksekti. Albümin ve kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
13. İMA düzeyleri bu grup olgularda ilk kez çalışılmış oldu ve gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi. Bununla birlikte, İMA/albümin oranındaki artışın AY riskini azalttığı yine ilk kez ortaya konulmuş oldu.
14. Desimal yaş ve IL-10 düzeyindeki yüksekliğin AY riskini artırdığı ilk kez saptandı.
15. Sıvı replasmanı yapılan olgularda ve ÇOY gelişen olgularda PKT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamız ile üç farklı kritik hastalık grubunda adrenal disfonksiyon yanında diğer endokrin fonksiyonlar ve sitokin düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiş ve İMA düzeyleri ilk kez çalışılmış oldu. Bu olgularda AY’in sıklığı değişken olmakla birlikte hipotansif olan ve volüm replasmanı gerektiren tüm olgularda öncelikle akla gelmesi gerektiği saptandı. Ayrıca cerrahi olgularda AY ve hiperglisemi sıklığının beklenenden daha yüksek olduğu ve bu olgularda da glukoz ve kortizol monitorizasyonun önemi ortaya konulmuş oldu.

Çalışmamızdaki olgu sayısı diğer çalışmalara göre daha fazla olmakla birlikte, “akut kritik hastalık” başlığı altındaki hastalıkların çok geniş yelpazede olması nedeniyle, sitokin düzeyleriyle ilişkili çelişkili bulguların tam olarak açıklığa kavuşması için daha geniş hasta serilerinde çalışılması gerektiği kanısına varıldı.

## 7. ÖZET

### SEPTİK VE NONSEPTİK KRİTİK HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DÜŞÜK DOZ KORTİKOTROPİN TESTİ İLE SÜRRENAL BEZ FONKSİYONLARININ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Septik, nonseptik ve cerrahi akut kritik hastalığı (AKH) olan çocuklarda düşük doz kortikotropin (ACTH) testi ile adrenal yetmezlik (AY) sıklığını, diğer endokrin disfonksiyonları saptamak ve bazı biyokimyasal parametrelerin prognoza etkisini belirlemek.

**Materyal ve Metot:** AKH'lı olan, yaşları altı ay ile 15 yıl arasındaki 74 olgu çalışmaya alındı. Olgular septik (Grup 1, n:23), nonseptik (Grup 2, n:27) ve cerrahi (Grup 3, n:24) olarak üç ana gruba ayrıldı, farklı kıyaslamalar için alt gruplar da oluşturuldu. Olguların antropometri, vital bulgular, hastalık şiddet skorlaması (HŞS) kaydedildi ve ACTH, kortizol, glukoz, kalsiyum (Ca), albümin, prokalsitonin (PKT), insülin, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), paratiroid hormon (PTH), serbest T<sub>3</sub> (ST<sub>3</sub>), serbest T<sub>4</sub> (ST<sub>4</sub>), tiroid uyarıcı hormon (TSH), iskemi modifiye albumin (İMA), TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 için kan örnekleri alındı. AY tanısı için düşük doz (1  $\mu$ g) ACTH testi yapıldı. İzlem süresince üçüncü, yedinci ve 10.günlerde ACTH ile kortizol düzeyi ve 14.gün ACTH testi yinelendi.

**Bulgular:** AKH'lı çocuklarda AY sıklığı %30 olarak saptandı. Üç grup arasında ardışık ACTH ve kortizol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Grup 1 ve Grup 2'de ACTH testinde 0.dakika kortizolu ile 30. ve 60.dakika kortizolu arasında anlamlı artış saptanırken, Grup 3'de sadece 30.dakikada anlamlı artış saptandı (p<0,05). AY olan olgular diğerleriyle kıyaslandığında; ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TSH, DHEAS, İMA, PKT, IL-6 ve IL-10 arasında anlamlı farklılık saptanmazken glukoz, Ca ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı. Kortizol düzeyleri ile HŞS arasında anlamlı ilişki saptandı. Grup 1'de anlamlı olarak kan basıncı daha düşük, sıvı ve katekolamin refrakter şok ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) daha sıkı (p<0.05). Nontiroidal hastalık sıklığı %29 olarak bulundu. Sıvı refrakter şoku olan ve ÇOY gelişen olgularda tiroid hormonları daha düşüktü (p<0,05). Kortizol düzeyi ve HŞS ile tiroid hormonları arasında negatif ilişki saptandı. Hiperglisemi sıklığı %59 idi ve Grup 3'te anlamlı olarak daha yüksekti. Glukoz düzeyi ile HŞS ve kortizol arasında pozitif korelasyon saptandı. Olguların %30'unda hipokalsemi vardı ve sıvı replasmanı yapılan, ÇOY olan ve sepsisli olgularda daha sıkı (p<0.05). Ca düzeyi ile HŞS arasında negatif, PTH düzeyi ile HŞS ve glukoz düzeyleri arasında ise pozitif ilişki belirlendi. İMA düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). İMA/albümin oranındaki artışın AY riskini azalttığı, desimal yaş ve IL-10 düzeyindeki yüksekliğin AY riskini artırdığı saptandı. PKT düzeylerinin sıvı replasmanı yapılan ve ÇOY olan olgularda daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

**Sonuçlar:** AKH'lı çocuklarda AY oranı değişken olmakla birlikte sıkıdır. Bu olgularda hipotalamo-hipofizo adrenal eksen denetlenmeli ve sıvı/katekolamin refrakter şoku olan olgular erken dönemde glukokortikoid replasmanı açısından değerlendirilmelidir. AKH'lı çocuklarda bazal kortizol düzeyi <25 $\mu$ g/dl ise AY tanısı için düşük doz ACTH testi yapılması gerekli olup, testte 0. ve 30.dakikalarda kortizol ölçümünün yapılması yeterlidir. Kritik hasta çocuklarda diğer endokrin eksenler de yüksek oranda etkilenmektedir. Cerrahi olgularda hiperglisemi sıklığının en yüksek olması bu olgularda kortizol düzeyi ile birlikte glukoz monitorizasyonunun da önemini ortaya koymuştur. Bu çalışma ile İMA düzeyleri AKH'lı çocuklarda ilk kez saptanmış ve İMA/albümin oranı, desimal yaş ve IL-10 düzeylerinin AY riskine etkisi ilk kez belirlenmiştir.

## 8. SUMMARY

### THE EVALUATION OF SURRENAL GLAND FUNCTION USING LOW DOSE CORTICOTROPIN TEST AND PROGNOSTIC FACTORS IN CHILDREN WITH SEPTIC AND NONSEPTIC CRITICALLY ILL CHILDREN

**Aims:** Our aims were to detect the frequency of adrenal insufficiency (AI) using low dose corticotropin (ACTH) test and other endocrine dysfunctions in children with septic and nonseptic critical illness, and to determine the prognostic effects of some biochemical parameters in these patients.

**Material and Method:** A total of 74 children with acute critical illness (ACI) ages between six-month-old and 15-year-old were recruited the study. They were divided into three main groups as septic (Group 1, n:23), nonseptic (Group 2, n:27) and surgical (Group 3, n:24). For different comparisons, subdivisions were also organized. Anthropometry, vital findings and disease severity scoring (DSS) were recorded and blood samples were taken for ACTH, cortisol, glucose, calcium (Ca), albumin, procalcitonin (PCT), insulin, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), parathyroid hormone (PTH), free T<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>), free T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>), thyroid stimulating hormone (TSH), ischemia modified albumin (IMA), TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10. Furthermore, low dose (1  $\mu$ g) ACTH test was done for AI diagnosis. On the 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days, ACTH and cortisol level and on 14th day ACTH test were repeated. Statistical evaluations were made using SPSS program.

**Results:** The frequency of AI was determined as 30%. Statistically significant difference was not found among the three groups in terms of the levels of successive ACTH and cortisol. Significant difference was found out in ACTH test among 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minute cortisol in Group 1 and Group 2. While in Group 3, only in the 30<sup>th</sup> minute, significant increase was detected ( $p < 0,05$ ). When the patients with AI were compared with the others, any significant difference was not detected among FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH, DHEAS, IMA, PCT, IL-6 ve IL-10. However, there was a significant difference among glucose, Ca and TNF- $\alpha$  levels. There was a significant relation between cortisol levels and DSS. Blood pressure was significantly lower in Group 1, and also fluid and catecholamine refractory shock (FRS, CRS) and multipl organ disfunction syndrome (MODS) were higher. The frequency of nonthyroidal disease was found as 29%. Thyroid hormones were significantly lower in patients with FRS and MODS developing ones. A negative link was found among cortisol level, DSS and thyroid hormones. The frequency of hyperglycemia was 59% and significantly higher in Group 3. A positive correlation was detected among glucose level, DSS and cortisol. Hypocalcemia was observed in 30% of the cases and it was common in cases with MODS, sepsis and fluid replacement. A negative relation was found between Ca level and DSS. However, a positive relation was detected among PTH, DSS and glucose levels. IMA levels didn't show a significant difference among the three groups. It was also found that the increase in the rate of IMA/albumin reduced AI risk and height in decimal age and IL-10 levels increased AI risk. Moreover, it was also realized that PCT levels were higher in cases with MODS and fluid replacement.

**Conclusions:** The frequency of AI was common in children with ACI. In children with ACI, hypothalamo-pituitary-adrenal axis must be monitored and those having FRS and CRS must be evaluated in terms of glucocorticoid replacement therapy. It was reached a conclusion that if basal cortisol level is  $< 25 \mu\text{g/dl}$ , low dose ACTH test must be done and cortisol measurement in 0<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> minutes was enough. Other endocrine axes are also highly affected in children with ACI. Being the highest of hyperglycemia frequency in surgical cases shows the importance of glucose monitorization besides cortisol. IMA levels were firstly studied in children with ACI and the rate of IMA/albumin, decimal age and IL-10 level to AI risk effect were first determined.

## 9. KAYNAKLAR

1. Van Den Berghe G: Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol*, 143(1): 1-13, 2000.
2. Karagüzel G, Akçurin S, Bircan İ: Kritik Hastalıklarda Endokrin Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatri*, 14: 178-183, 2005.
3. Enrione MA and Powell KR: Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BE (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders, 18<sup>th</sup> ed. 2008, pp 1094-1100.
4. Andıran N ve Sarıkayalar F: İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Son Altı Yılda İzlenen Akut Zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi*, 22(1): 396-407, 2001.
5. Gemke RJ, van Vught J: Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med*, 28 (2): 204–207, 2002.
6. Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L: Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst*, 4(1): 30-33,1988
7. Zaloga GP, Bhatt B, Marik P: Critical illness and systemic inflammation. In Becker KL (Ed.): *Principles and practice of Endocrinology and metabolism*, Philadelphia, WB Saunders, 3<sup>rd</sup> ed. 2001, pp 2068-2075
8. Annane D, Sebille V, Troche G: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 283(8): 1038–1045, 2000.
9. Marik PE and Zaloga GP: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old paradigm. *Chest*, 122(5): 1784–1796, 2002.
10. Van der Poll T, van Zee K, Endert E, Coyle SM, Stiles DM: Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(4): 1341-1346, 1995.
11. Xu F, Yang X, Lu Z, Kuang F: Evaluation of glucose metabolic disorder: insulin resistance and insulin receptors in critically ill children. *Chin Med J*, 109(10): 807-809, 1996.
12. Katz MS, Gutierrez GE, Mundy GR, Hymer TK, Caulfield MP, McKee RL: Tumor necrosis factor and interleukin 1 inhibit parathyroid hormone-responsive adenylate cyclase in clonal osteoblast-like cells by down-regulating parathyroid hormone receptors. *J Cell Physiol*. 153(1): 206–213, 1992.



13. Arlt W, Hammer F, Sanning P, Butcher SK, Lord JM: Dissociation of serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in septic shock. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7):2548–2554, 2006.
14. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G: Procalcitonin: A marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*, 28(9): 1203-1204, 2002.
15. Govender R, De Greef J, Delport R: Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects. *Cardiovasc J Afr*, 19(3): 141-144, 2008.
16. Collinson PO, Gaze DC: Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol*, 61(9): 1025-1028, 2008.
17. Erdoğan G: Koloğlu Temel ve Klinik Endokrinoloji. İkinci baskı. Nobel Tıp yayınları, Ankara, 2005, s.525-544.
18. White PC: Adrenal insufficiency. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BE (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders, 18<sup>th</sup> ed. 2008, pp 2355-2360.
19. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH: Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*, 337(18): 1285-1292, 1997.
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA*, 274(12): 968-974, 1995.
21. Yordam N, Alikashioglu A, Bideci A: Çocuk ve adolesan endokrin testler. Birinci baskı. *Pediyatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları*, Ankara, 2006, s. 151-158.
22. Menon K and Clarson C: Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*, 3(2): 112–116, 2002.
23. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N: Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol*, 52(5): 633-640, 2000.
24. Cooper MS and Stewart PM: Corticosteroids insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*, 348(8): 727-734, 2003.
25. Marik PE and Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 31(1): 141-145, 2003.
26. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival

- in septic shock. *Lancet*, 337(8741): 582-583, 1991.
27. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*, 80(1): 51–55, 1999.
  28. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T et al: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*, 98(3): 266–271, 1995.
  29. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*, 33(4): 855-859, 2005.
  30. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, Hofer M, Lehmann LE, von Spiegel T, et al: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med*, 29(2): 310-316, 2001.
  31. Kandemir N: Adrenal yetmezlik ve tedavisi. *Pediatric endokrin aciller. Pediatri katkı dergisi*, Ankara, 27(6): 549-574, 2005.
  32. Burry LD and Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother*, 38(3): 464–472, 2004.
  33. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*, 358(2): 111-124, 2008.
  34. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 136(5 Suppl): e28, 2009.
  35. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*, 96(2): 485-496, 2002.
  36. Baldwin WA and Allo M: Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg*, 128(6): 673–676, 1993.
  37. Quiney NF and Durkin MA: Adrenocortical failure in intensive care. *BMJ*, 310(6989): 1253-1254, 1995.
  38. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al: Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med*, 21(3): 204-210, 1995.

39. De Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld ABJ: Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med*, 35(8): 1-8, 2007.
40. Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M: Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol*, 12 (17): 70-74, 2001.
41. Chang SS, Liaw SJ, Bullard MJ, Chiu TF, Chan JC, Liao HC: Adrenal insufficiency in critically ill emergency department patients: Taiwan preliminary study, 8(7): 761-764, 2001.
42. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P: Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med*, 20(2): 138-141, 1994.
43. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK: Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med*, 8(1): 23-28, 2007.
44. Barnes PJ: Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(3): 838-860, 1995.
45. Hebbar K, Rigby MR, Felner E, Easley KA, Fortenberry JD: Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*, 10(1): 35-40, 2009.
46. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E: Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*, 4(2): 181-185, 2003.
47. Loisa P, Rinne T, Kaukinen S: Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46(2): 145-151, 2002.
48. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med*, 6(3):270-274, 2005.
49. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the resolve study. *Pediatr Crit Care Med*, (Epub ahead of print), 2010.
50. Barquist E, Kirton O: Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma*, 42(1): 27-31,1997.
51. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K: A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*, 22(9): 894-899, 1996.
52. Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and

- mortality. *Chest*, 92(2): 292-295, 1987.
53. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, Lamiell JM, Hunt MM, Ducey J: Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 67(2): 223-227, 1988.
  54. Singhi SC and Bansal A: Serum cortisol levels in children with acute bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Crit Care Med*, 7(1): 74-78, 2006.
  55. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B: Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 18(3): 259-263, 1990.
  56. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF: Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg*, 186(1): 29-33, 1977.
  57. Barton RN, Stoner HB, Watson SM: Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma*, 27(4): 384-392, 1987.
  58. Sapolsky RM: A mechanism for glucocorticoids toxicity in the hippocampus: Increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, 5(5): 1228-1232, 1985.
  59. De Kleijn ED, Joosten KF, van Rijn B, Westerterp M, De Groot R: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*, 21(4): 330-336, 2002.
  60. McKee JI, Finlay WE: Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet*, 1(8286): 1414-1415, 1983.
  61. Van Woensel JB, Biezeveld MH, Alders AM, Erenberg AJ, Endert E, Hack EC, et al: Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. *J Infect Dis*, 184(12): 1532-1537, 2001.
  62. Van den Berhe G, de Zegher F, Boillon R: Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(6): 1827-1834, 1998.
  63. Rothwell PM, Lawler PG: Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*, 23(1): 78-83, 1995.
  64. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(12): 1319-1326, 2006.

65. Langer M, Modi PB, Agus M: Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr*, 18(4): 448-453, 2006.
66. Menon K and Lawson M: Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*, 8(3): 276-278, 2007
67. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*, 46(6): 589-597, 1998.
68. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schultz 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*, 167(4): 512-520, 2003.
69. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U: Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 26(12): 1747-1755, 2000.
70. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al: Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 288(7): 862-971, 2002.
71. Pizarro CF and Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr*, 83(5): 155-162, 2007.
72. 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*, 26(4): 645-650, 1998.
73. Briegel J, Forst H, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med*, 27(4): 723-732, 1999.
74. Zaloga GP: Sepsis-induced adrenal deficiency syndrome. *Crit Care Med*, 29(3): 688-690, 2001.
75. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, et al: The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*, 140(9): 4359-4366, 1999.
76. Ali M, Allen HR, Vedeckis WV, Lang CH: Depletion of rat liver glucocorticoid receptor hormone-binding and its mRNA in sepsis. *Life Sci*, 48(7): 603-611, 1991.
77. Molijn GN, Koper JW, van Uffelen CJ, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA: Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral

- blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis and septic shock. *Clin Endocrinol*, 43(2): 197-203, 1995.
78. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E: Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*, 128(1): 623-629, 1991.
  79. Bornstein SR, Chrousos GP: Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(5): 1729-1736, 1999.
  80. Myrianthefs PM and Baltopoulos GJ: Circulating cytokines and outcome prediction of burned children with concomitant inhalation injury. *Crit Care*, 12(3): 155, 2008.
  81. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA: Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*, 28(7): 2591-2594, 2000.
  82. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offerman K, Graf KJ, Boenisch O, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*, 33(11): 2457-2464, 2005.
  83. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al: Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 33(12): 2737-2743, 2005.
  84. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I: Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*, 27(10): 1584-1591, 2001.
  85. Brouh Y, Paut O, Tsimaratos M, Camboulives J: Postoperative hyponatremia in children: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim*, 23(1): 39-49, 2004.
  86. Naito Y, Fukata J, Tamai S, Seo N, Nakai Y, Mori K, Imura H: Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(1): 111-117, 1991.
  87. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al: Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg*, 90(2): 450-5, 2000.
  88. Keh D, Sprung CL: Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32(11): 527-33, 2004.

89. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, Dafni U, et al: The low-dose corticotropin stimulation test in acute traumatic and non-traumatic brain injury: incidence of hypo-responsiveness and relationship to outcome. *Intensive Care Med*, 30(6): 1216-1219, 2004.
90. Brent GA and Hershman JM: Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 63(1): 1-8, 1986.
91. Young R, Worthley LI: Diagnosis and management of thyroid disease and the critically ill patient. *Crit Care Resusc*, 6(4): 295-305, 2004.
92. Peeters RP: Non thyroidal illness: to treat or not to treat? *Ann Endocrinol*, 68(4): 224-228, 2007.
93. Macrae D, Pappachan J, Grieve R, Parslow R, Nadel S, Schindler M: Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHiP): study protocol. *BMC Pediatr*, 10: 5-6, 2010.
94. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman G, Wouters PJ, Milants I, et al: Intensive insulin therapy in medical intensive care patients. *N Engl J Med*, 354(5): 449-461, 2006.
95. Verhoeven JJ, Brand JB, van de Polder MM, Joosten KF: Management of hyperglycemia in the pediatric intensive care unit; implementation of a glucose control protocol. *Pediatr Crit Care Med*, 10(6): 648-652, 2009.
96. Preissig CM, Rigby MR: Pediatric critical illness hyperglycemia risk factor associated with development and severity of hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*, 155(5): 734-739, 2009.
97. Ebeling P, Koivisto VA: Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet*, 343(8911): 1479-1481, 1994.
98. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I: Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit Care*, 6(5): 434-438, 2002.
99. Oberbeck R, Dahlweid M, Koch R, van Griensven M, Emmendorfer A, Tscherne H, et al: Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*, 29(2): 380-384, 2001.
100. Baines PB, Thomson AP, Fraser WD, Hart CA: Hypocalcaemia in severe meningococcal infections. *Arch Dis Child*, 83(6): 510-513, 2000.

101. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID: Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr*. 1989 114(6): 946-951, 1989.
102. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S: Parathyroid hormone and ionised calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest*, 28(11): 898-903, 1998.
103. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, et al.: Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med*, 26(8): 874-878, 2008.
104. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S: Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 31(2): 164-169, 2006.
105. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC: Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. *Clin Chem Lab Med*, 46(5):714-716, 2008.
106. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*, 19(4):311-315, 2000.
107. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341(8844):515-518, 1993.
108. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al: Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*, 28(9):1351-1356, 2002.