

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEKANİK VENTİLASYON TEDAVİSİ GEREKTİREN HASTALARDA
VENTİLATÖRDEN AYIRMA (WEANİNG) VE SERUM KORTİZOL
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF REYHAN HAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜL GÜRSEL

ANKARA 2006

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yakın desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Gül Gürsel'e, laboratuvar aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Neslihan Bukan'a ve hormon laboratuvarı çalışanlarına, aile sıcaklığı ortamında uzmanlık eğitimi veren tüm hocalarıma, rotasyon eğitimimi gerçekleştirdiğim diğer bölümlerde uzmanlık eğitimime emeği geçen hocalarıma, asistanlık dönemim boyunca gece-gündüz birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım ve diğer klinik çalışanlarına, bana her zaman destek olmuş olan aileme ve sabrı için kızıma teşekkürlerimle...

Dr. Elif Reyhan Han

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	4
	Adrenal Korteks ve Kortizol.....	16
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
	3.1 Hasta Popülasyonu.....	35
	3.2 Tanımlar.....	39
	3.3 İstatistiksel Analiz.....	39
4.	BULGULAR.....	40
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	52
6.	ÖZET.....	58
7.	ABSTRACT.....	60
8.	KAYNAKLAR.....	62

1. GİRİŞ

Glukokortikoidler hayati önem taşıyan hormonlardır. Bu nedenle bu hormonların salınımlarındaki değişiklikler hayatı tehdit eden ya da önemli bozukluklara sebep olan hastalıklara yol açmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) stres ile ilgili nörolojik veya hormonal uyarıları hipotalamusa gönderir. Hipotalamustan salgılanan 'corticotropin releasing hormone' (CRH) pitüiter bezi stimüle ederek adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur. Adrenal bezin kortikal kesimi mineralokortikoid, glukokortikoid, ve adrenal kökenli seks steroidleri olarak bilinen 3 grup hormonu salgılamaktadır (26). ACTH ise adrenal bezlerden glukokortikoid salınımını uyarır.

Yoğun bakım hastalarında adrenal fonksiyonlara yönelik yapılan çalışmalarda, hipotalamik - pitüiter - adrenal (HPA) aks disfonksiyonunun oldukça sık olduğu ve ciddi hastalık durumunda serum kortizol seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (53). Özellikle yoğun bakım hastalarında karşımıza çıkan ve rölatif adrenal yetmezlik olarak adlandırılan bu tabloda klinik olarak steroide yanıt veren, katekolamine bağlı hiperdinamik şok tablosu görülmektedir (50).

Gerek weaning başarısı gerekse serum kortizol düzeyleri yalnızca birbirinden değil yoğun bakım enfeksiyonları ve sepsisten de etkilenmektedir (20,21).

Literatürde septik şok gelişen yoğun bakım hastalarında serum kortizol düzeyindeki değişiklikler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Zaloga'nın yaptığı bir çalışmada adrenal yetmezlik insidansının hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olarak

arttığı ve septik şokta %25-40 oranında adrenal yetmezlik olduğu gösterilmiştir (53). Briegel ve ark.larının yaptığı bir başka çalışmada septik şoktaki hastalara hidrokortizon infüzyonu verilmiş ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunda erken rezolüsyon olduğu ve şokta geri dönüşün sağlandığı görülmüştür (9)

Mekanik ventilasyonda (MV) temel amaç, hastaya zarar vermeden solunumu devam ettirmek, gaz değişimini sağlamak ve akciğerlerin kendini toparlaması için zaman kazandırmaktır. Mekanik solunum desteğinin yavaş yavaş kesilmesine mekanik ventilasyondan ayırma (weaning) adı verilir. Hastaların olabildiğince çabuk ventilatörden ayrılması, ventilatör tedavisinin temel prensiplerinden biridir. Mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda barotravma ve enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilceğinden bu destek altındaki hastaların her gün ventilatörden ayrılma kriterlerine sahip olup olmadığı değerlendirilmeli ve MV'a başlanmasına yol açan nedenler ortadan kalktığında hastanın ventilatörden ayrılmaya hazır olabileceği düşünülmelidir.

Gereksiz yere ventilatör desteğinin sürdürülmesinin yanında erken sonlandırma da kendine özgü komplikasyonları olan bir işlemdir. MV desteğinin kesilme işlemi mekanik ventilatörde geçen tüm sürenin yaklaşık yüzde 43'ünü oluşturur (18).

Hastaların yaklaşık %76'sı MV'un sonlandırılıp spontan solunuma geçilmesine kolaylıkla uyum sağlar. Ancak hastada solunum kas güçsüzlüğü ve akciğer mekaniklerini etkileyen herhangi bir problem oluşmuşsa, hastanın ventilatörden ayrılıp spontan solunumu devam ettirmesinde güçlükle karşılaşılabilir. Bu durumda

MV desteğinin yavaş yavaş sonlandırılması sırasında solunum iş yükünü hastaya transfer eden bazı stratejilerin uygulanması gerekir. “Ayırma” spontan solunuma uyum sağlayamayacak hastalar için mekanik solunum desteğinin yavaş yavaş geri çekilmesi işlemidir (40).

MV’den ayırma işleminin başlatılabilmesi için hemodinamik stabilitenin sağlanmış olması, kas gevşetici ve sedatiflerin etkisinin kalkması, arteriyel kan gazı (AKG) bozukluklarının düzeltilmesi, ileri derecede artmış katabolizmanın dengelenmesi, hiperglisemi gibi durumlar ile altta yatan patolojik durumun düzelmiş olması gerekmektedir.

Kısa süreli mekanik destek gören hastalar, genellikle önemli bir güçlük ile karşılaşmaksızın kolayca ventilatörden ayrılabilirler. Buna karşın akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) alevlenmesi, pnömoni, sepsis veya uzun süre MV uygulanması gereken komplike hastalıklarda ventilatörden ayırma güçtür ve uzun sürmektedir. YBÜ’ne yatış nedeni altta yatan veya yeni ortaya çıkan akciğer hastalığı olan hastalarda weaning ve ekstübasyon başarısızlığı sık karşılaşılan bir problem olup bu durumların serum kortizol seviyesi ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen, mekanik ventilasyon tedavisi almakta olan ve weaning (ayırma) aşamasına gelen hastalarda weaninge başlama zamanı, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, reentübasyon durumu ve mortalitenin serum kortizol düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ventilatör desteğinin daha fazla gerekmediği koşullarda solunum işinin ventilatörden alınıp yeniden hastaya yüklenmesi weaning olarak tanımlanır. Bu işlem önemli ve uygun yöntem izlenmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilecek klinik bir süreçtir (32). Hızlı ve başarılı geçen weaning dönemi ve ekstübasyonun sağlanması hastanede yatış süresini, morbidite ve mortaliteyi ve hastane maliyetlerini belirgin olarak azaltmaktadır. Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber ekstübasyondan sonra yeniden entübe edilmek zorunda kalınan hastalarda prognozun kötü ve mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Uzun mekanik ventilasyon komplikasyonları aşağıda özetlenmiştir (42).

Mekanik Ventilasyon Komplikasyonları

1. Fizyolojik komplikasyonlar

Kardiyak fonksiyonda bozulma

Intrakraniyal basınçta artma

Gastrik distansiyon

Respiratuvar Alkaloz

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma

2. Dinamik hiperinflasyon ve oto- pozitif end ekspiratuvar basınç (oto PEEP)

3. **Klinik barotravma** (Pulmoner interstisyel amfizem, sistemik hava embolisi, pnömomediasten, pnömotoraks, pnömoretroperitonyum ve pnömoperitonyum)

4. **Entübasyon, trakeostomi ve yapay hava yollarına ait**

komplikasyonlar

Entübasyon ya da trakeostomi sırasında karşılaşılan sorunlar

Zor entübasyon

Doku hasarı, kanama

Endotrakeal tüp yerleştirildikten sonra

Hava yolu sekresyonlarında artış

Endojen nemlendirici sistemin kaybı

Mukosilier klirensin bozulması

Mukozal hasar, konuşamama

Ağız florasının değişmesi, alt solunum yolu kolonizasyonu

Solunum iş yükünde artış

5. **Ekstübasyon sırasındaki komplikasyonlar**

6. **Ekstübasyondan sonra gelişen komplikasyonlar**

Larenks ödemi, vokal kord disfonksiyonu

Aspirasyon pnömonisi, trakeal stenoz

7. Mekanik ventilatörün kullanım hatalarıyla ilgili komplikasyonlar

8. Ventilatör ilişkili Pnömoni

9. Ajitasyon ve solunum sıkıntısı

10. Oksijenasyonun bozulması

Ventilatör ile ilişkili problemler

Altta yatan hastalığın kötüleşmesi

Yeni ortaya çıkan medikal problemler

İlaçlar

11. Teknik problemler

MV ihtiyacı olan hastaların % 70-80'i MV desteğinin fizyolojik nedeni ortadan kalktığında kolayca ventilatörden ayrılabilir. Bu grupta postoperatif hastalar, ilaç zehirlenmesi vakaları ve hızlıca geri dönebilen Tip I solunum yetmezliği hastaları yer almaktadır (1).

Hastaların %10-15'inde MV'den ayırmadan önce 8-72 saat boyunca spesifik bir weaning protokolü uygulamak, % 5-10 hastada ise bazen haftalar, hatta aylar sürebilecek kademeli weaning gerekmektedir. İlk bir kaç dakikada tidal volüm (TV) ve

fonksiyonel rezidüel kapasite düşmekte, solunum paterni ve merkezi damar volümlerinde değişiklik olmaktadır. Hasta 30-120 dakika spontan solunumu devam ettirdiğinde akut kötüleşme artık beklenmez. Ekstübe olan hastanın ilk 72 saat içinde tekrar entübe edilmesi gerekmedikçe ayırma işleminin başarılı olduğu kabul edilmektedir ve bundan sonra yeniden entübasyona gerek duyulması yeni gelişmiş farklı bir durum olarak kabul edilmektedir (33,18).

Sürekli solunum desteği ihtiyacı fizyolojik olduğu kadar psikolojik de olabilir. Aşağıdaki noktaların göz önünde bulundurulması gerekmektedir (18):

1. Ayırma denemeleri başarısız olan hastada en tecrübeli doktorun spontan solunum denemesini yönetmesi önerilir.
2. Hasta ayırma planına katılmalı ve onayı alınmalıdır.
3. Hastaların bu denemeleri tamamen sonlandırma hakkı olmalıdır.
4. Hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar için panik reaksiyon çok kötü sonuçlar doğurmaktadır o nedenle muhakkak engellenmelidir.
5. Sedatize olmayan hastalara anksiyolitikler kullanılmalıdır.
6. Denemeler öncesi hasta tamamen dinlendirilmeli ve yeterli uykusunu almış olmalıdır.
7. Altta yatan problemler (diyastolik disfonksiyon, koroner yetmezlik, adrenal yetmezlik ya da hipotiroidi gibi endokrinolojik patolojiler, inme, polinöropati, miyopati veya parkinson hastalığı) mutlaka tedavi edilmeli, varsa plevral sıvı drene edilmeli, mide dekomprese edilmeli, ekstübasyon öncesi tüp beslenmesi 2 saat veya daha öncesinden kesilmelidir.

8. Mobilizasyon ve egzersiz ayırma eforuna yardımcı olabilir. Uzun süreli yatak istirahati, vasküler tonusu, elektrolit dengesini, hormonal dengeyi, eritrosit sayısını, ekstrasvasküler volümü, iskelet kas kitlesini etkiler. Kol ve bacak hareketleri yaptırmak ve hastayı hareketlendirmek gerekir.
9. Hastanın öksürük refleksi yeterli olmalıdır.

Hastanın spontan ventilasyonu ve oksijenasyonu devam ettirip ettiremeyeceğini değerlendirmede pek çok objektif kriter öne sürülmüştür. Literatürde şu ana kadar bildirilen veya kullanılan 66 adet kriter vardır. Ancak yine de en önemli ayırma başarısı göstergesi, hastanın spontan solunum denemesini başarması olarak kabul edilebilir (37).

Ayırma işlemi birkaç aşamada gerçekleşir:

1. Pozitif basınçlı ventilasyondan (PPV) ayırma
2. Pozitif end-ekspiratuvar basınçtan (PEEP) ayırma
3. Endotrakeal tüpten ve trakeotomiden ayırma
4. Oksijen desteğinden ayırma

Mekanik ventilatörden ayırma aşamasında karar vermede yardımcı olarak kullanılan bazı fizyolojik indeksler önerilmiştir. Bu indeksler aşağıda gösterilmiştir.

Weaning Denemelerine Başlamadan Önce Gerekli Olan Klinik Kriterler

1. Spontan solunum testi denemeleri

- a. Hastanın spontan inspiyum çabası olmalıdır

- b. Ajitasyonu olmamalıdır
- c. İntrakranial basınç artışı bulgusu olmamalıdır
- d. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150-200$; $\text{FiO}_2 < \%50$ ve $\text{PEEP} \leq 5-8 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{pH} > 7.25$ olmalıdır
- e. Aktif miyokard iskemisi olmamalıdır
- f. Vazopressör, inotrop kullanımı minimal olmalı (dopamin, dobutamin $\leq 5 \mu\text{g/kg/dk}$, norepinefrin $\leq 2 \mu\text{g/dk}$) vazopressin veya milrinon kullanımı olmamalıdır

2. Solunum mekaniğine ait parametreler

- a. Solunum frekansı $< 25-35/\text{dak}$
- b. Dakika ventilasyonu $< 10-15 \text{ L/dak}$
- c. Hızlı yüzeysel solunum indeksi (Rapid Shallow Breathing Index)
(solunum sayısı / tidal volüm) ≤ 105
- d. Vital kapasite $> 10-15 \text{ ml/kg}$
- e. Tidal volüm $> 300 \text{ ml}$
- f. Peak inspiratuar basınç $> -20, -30 \text{ cmH}_2\text{O}$

3. Oksijenasyona ait parametreler

- a. $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ mmHg

4. Solunum kaslarının değerlendirilmesi

- a. MIP < -25 - -30 cm H₂O (Hastanın solunum çabası ve kooperasyonu ile ilişkilidir) ise weaning başarısızlığı tahmin edilebilir
- b. Pd_i/Pd_i maksimum > 0.40 (Diyafragmanın kas kuvvetinin direkt ölçümü özefagusa veya mideye balon yerleştirilmesi ile yapılır) ise diyafragma kas yorgunluğu gelişebilir
- c. Diyafragmanın basınç-zaman indeksi >0.15 ise diyafragmada kas yorgunluğu gelişebilir

5. Diğer parametreler

- a. CROP indeksi (Compliance, rate, oxygenation, pressure): 13 ml/solunum/dak değerinin üzerinde olmalıdır.

$$CROP \text{ (ml/solunum/dak)} = \{ C + P_{\text{imax}} + PaO_2/PAO_2 \} / f$$

- b. $P_{0.1}$: Tıkalı hava yoluna karşı inspiratuar çabanın 0.1 saniyesinde ağız veya endotrakeal tüpten ölçülen basıncıdır. Santral ventilasyon merkezinin değerlendirilmesinde yararlı bulunmuştur. Aynı zamanda solunum kas gücü hakkında bilgi

verir. $P 0.1 < 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ veya $P 0.1 \times f/VT < 450$ ise MV uygulamasının sonlandırılmasında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bulunmuştur.

MV'nun sonlandırılması özellikle solunum kas güçsüzlüğü, restriktif fizyoloji ve solunum depresyonu olan hastalarda atelektazileri ve venöz dönüşü artırır. PPV ve PEEP akciğer hacimlerini arttırarak sağ ventriküler art yükü de arttırır. Hasta spontan solumaya başladığında intratorasik basınç negatif olur, venöz dönüş artar ve sol ventriküler art yük artar. Bu artış sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda yetmezliğe neden olabilir (31,19,41).

Weaning başarısızlığının olası nedenleri arasında solunum pompa yetmezliği, akciğerlerin etkin gaz değişimi fonksiyonlarını yerine getirememesi, psikolojik bağımlılık, kardiyovasküler instabilite bulunmaktadır. Solunum pompa yetmezliğinin mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

Solunum pompa yetmezliğinin mekanizmaları

1. Azalmış fonksiyon

a. Solunum merkezlerinden azalmış output: Sedatif, narkotik ve/veya anestetik ajanların kullanımı özellikle renal ve/veya hepatik yetmezlikte; SSS hastalıkları, menenjit, ensefalit, inme, hemoraji; beyin sapı hastalıkları

b. Frenik sinir disfonksiyonu ve diğer periferik nörolojik hastalıklar: Travmatik hasar, kardiyak cerrahi sonrası frenik sinir hasarı; üst abdominal cerrahi sonrası diyafragma disfonksiyonu; sepsis ve çoklu organ yetmezliği

komplikasyonları olarak polinöropati, myopati; bazı nöromüsküler blokör ajanların toksik etkileri

c. Göğüs duvarı mekanik defektleri: Yelken göğüs durumunda göğüs duvarının paradoksik hareketi ve etkisiz kas kontraksiyonu

d. Solunum kaslarının gücünde ve dayanıklılığında azalma

2. Artmış talep / iş yükü

a. Solunum ihtiyacında artma

Ateş, sepsis (metabolik ihtiyaçlarda ve CO₂ üretiminde artış)

Aşırı beslenme

Anksiyete ve ağrı sırasında hiperventilasyon,

Ölü boşluk solunumunun artması

b. Solunum sistem mekaniklerindeki bozulmalar nedeniyle solunum işinde artma

c. Elastik iş yükünün arttığı durumlar

Akciğer kompliyansının azalması (pulmoner ödem, pulmoner fibrozis)

Göğüs duvarı kompliyansının azaldığı durumlar (abdominal distansiyon, obezite, travma, torasik deformiteler)

KOAH'lı hastalarda intrensek PEEP'le birlikte gelişen dinamik hiperinflasyon durumu

d. Rezistif iş yükünün arttığı durumlar

Hava yolu rezistansının artması (aşırı sekresyon, bronkospazm, dar endotrakeal tüp çapı, mukus tıkaçları, ventilatör devreleri ve nemlendiriciler)

Kas yorgunluğu aşırı kas aktivitesi sonrasında kasın güç oluşturma kapasitesinde azalma olması olarak tanımlanmaktadır. Kas istirahat ettirilirse normale dönmektedir. Kas güçsüzlüğünde ise kas dinlendirilse bile yeniden iş yapma kapasitesini kazanamamaktadır. Solunum kas yorgunluğunun sebepleri aşağıda özetlenmiştir.

Solunum kas yorgunluğunun olası nedenleri

1. Nütrisyonel ve metabolik eksiklikler:

- a. Hipokalemi
- b. Hipomagnezemi
- c. Hipokalsemi
- d. Hipofosfatemi
- e. Hipotiroidizm

2. Kortikosteroidler

3. Kronik böbrek yetmezliği

4. Sistemik hastalıklar (Azalmış protein sentezi ve artmış yıkılım; azalmış glikojen depoları)
5. Hipoksemi ve hiperkapni
6. Solunum işinin uzun süreli artışı (hastalık, ventilatör)
7. Kardiyovasküler sistemin yetmezliği
8. Nöromusküler disfonksiyon / hastalık (İlaçlar, kronik hastalık polinöropatisi/miyopatisi)

Weaning başarısızlığının diğer bir sebebi de altta yatan ve solunum yetmezliğine neden olan patolojinin (kardiyojenik ve non kardiyojenik pulmoner ödem, alveoler hemoraji, pnömoni vs.) tam olarak tedavi edilememesine bağlı olarak yeterli gaz değişiminin sağlanamaması sonucu akciğerlerin etkin gaz değişimi fonksiyonunu yerine getirememesidir.

Uzun süreli MV uygulanan hastalarda veya MV öncesi önemli derecede dispnesi olan ve MV ile rahatlayan hastalarda ventilatöre psikolojik bağımlılık gelişebilmekte ve weaning başarısızlığına sebep olabilmektedir.

Sol ventriküler yetmezlik weaning sırasında önemli bir sorundur. Bu durum spontan ventilasyona geçiş sırasındaki fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir. Pozitif intratorasik basınçtan negatif intratorasik basınca geçiş, intratorasik volümün ve buna bağlı olarak preload artmasına sebep olmaktadır. Bununla birlikte katekolamin salınımı ve sempatik deşarj sonucu afterload artmaktadır. Bu faktörler sonucunda oksijen tüketimi artar, arteriyel iskemi oluşur ve miyokardial iskemi daha da kötüleşir. Kardiyak indeksteki düşüş, periferik vazokonstriksiyon ve periferal kanın pulmoner

dolaşımda artması sonucu pulmoner ödem oluşumu kolaylaştırır. Oluşan kısır döngü ile santral solunum merkezi uyarılır, solunum kaslarının iş yükü ve oksijen tüketimi daha fazla artar (13,44).

Klinikte KOAH'la birlikte koroner arter hastalığı olan ve weaning zorluğu yaşanan hastalar sık görülür. Bu nedenle MV uygulamasının sonlandırılmasında güçlük çekilen hastalarda altta yatan kardiyovasküler hastalıklar da dikkate alınmalıdır (44).

Ely ve arkadaşları literatür taramaları sonucu geliştirdikleri 'Günlük Tarama Testi' kriterleri ile mekanik ventilasyon süresinin ve YBÜ maliyetinin azaldığını belirtmişlerdir (17). Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki weaning kriterlerinin hiç biri tek başına weaninge ve ekstübasyona karar vermede yeterli değildir. Bütün parametreler hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir (23). Kliniği uygun olan hastalara herhangi bir parametreye bakılmaksızın spontan solunum denemesi şansı verilmelidir (17).

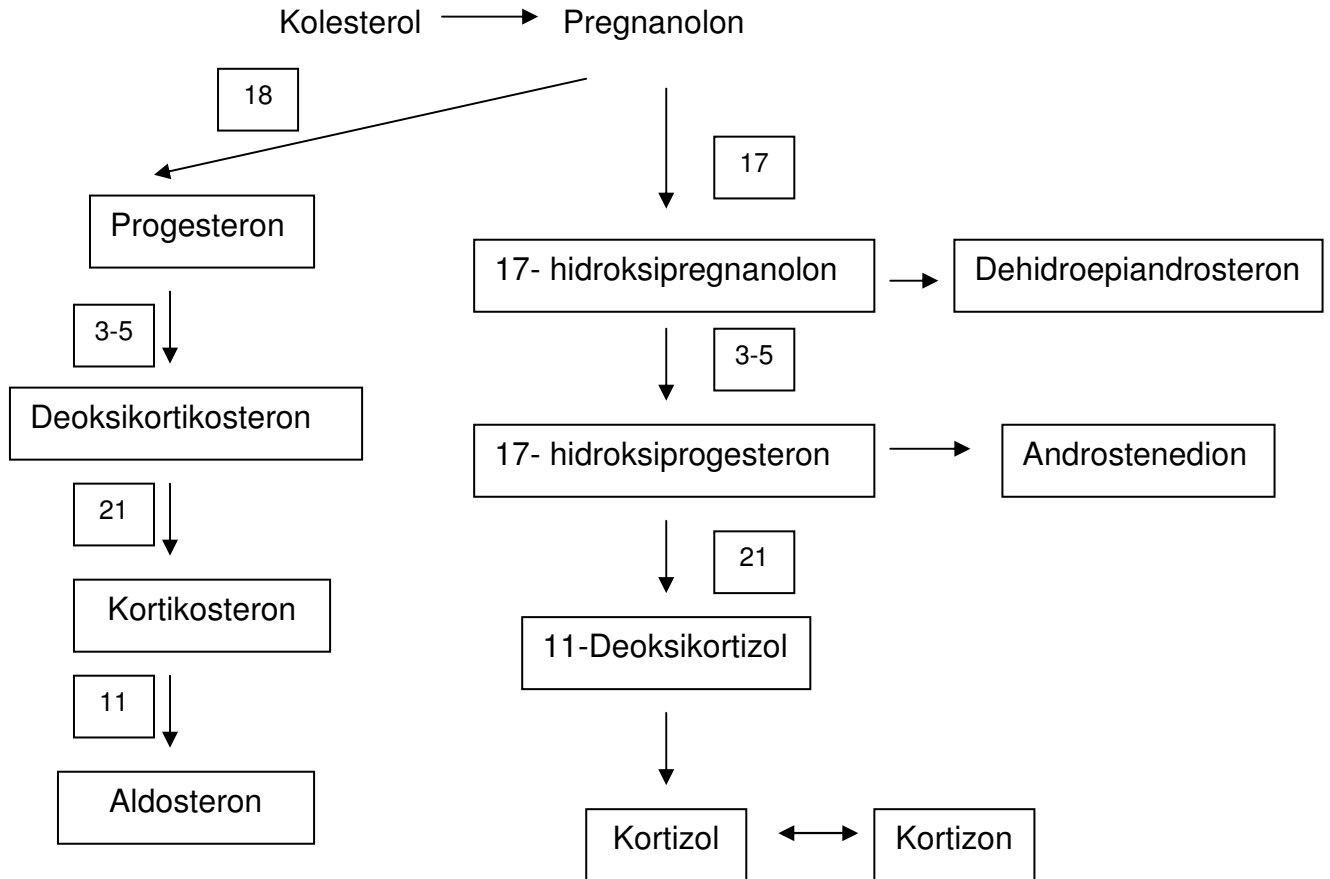
Yoğun bakım ünitesine yatış nedeni altta yatan veya yeni ortaya çıkan akciğer hastalığı olan hastalarda weaning ve ekstübasyon başarısızlığı sık karşılaşılan bir problem olup bu durumların serum kortizol seviyesi ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir.

ADRENAL KORTEKS VE KORTİZOL

Adrenal bezin kortikal kesimi mineralokortikoid, glukokortikoid, ve adrenal kökenli seks streoidleri olarak bilinen 3 grup hormonu salgılamaktadır. Glukokortikoidler ve katekolaminler hayati önem taşıyan hormonlardır. Bu nedenle bu hormonların salınımlarındaki değişiklikler hayatı tehdit eden ya da önemli bozukluklara sebep olan hastalıklara yol açmaktadır (26).

Adrenal streoidlerin ana yapısı 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Biyosentez kolesterolden başlamaktadır. Kolesterolün önemli kaynağı plazma lipoproteinleridir; ayrıca adrenal bez içinde asetattan sentez edilebilmektedir. Diğer taraftan adrenal kortekste akut gereksinim için az miktarda birikim de vardır (26).

Kolesterol mitokondrium içinde kolesterol desmolaz enziminin etkisi ile yan zincirdeki 6 karbon atomunu kaybederek pregnanolona dönüşür. Bundan sonraki aşama endoplazmik retikulum ve mikrozomda olur. Korteks tabakalarının içerdiği enzimatik aktivite farklılığına göre biyosentezde şekil 1'de gösterilen çeşitli yollar izlenerek değişik aktif hormonlar oluştururlar (26).



Şekil 1. Adrenal kortekste kortizol sentezi. 3: 3β-hidroksidehidrogenaz, 5: Δ5-izomeraz, 11: 11β-hidroksilaz, 17: 17α-hidroksilaz, 21: 21-hidroksilaz 18: 18-hidroksilaz

Zona glomerulosa 18- oksidaz enzimine sahip olduğu için aldosteron sentez edebilmekte fakat 17- hidroksilaz aktivitesi bulunmadığından kortizol ve adrenal androjenlerin prekürsörleri olan 17- hidroksipregnanolon ve 17- hidroksi progesteron sentezleyememektedir. Dolayısıyla bu tabaka yalnızca aldosteron sentezini sağlamaktadır. Zona fasikülata ve retikülaris enzim etkinliği bakımından benzer olup 17 hidroksilaz aktivitesine sahiptirler. Bu sebeple glukokortikoidler, androjen ve östrojen hormonları ve zayıf etkili mineralokortikoidler bu tabakalarda yapılırlar (26).

Adrenal korteks steroidlerinin yarısını kortizol oluşturur. Kalan yarının büyük bir bölümü adrenal androjenlerdir. Mineralokortikoidler az miktarda bulunurlar. Şekil 1’de görüldüğü gibi aktif kortikosteroidlerin oluşmasında birçok aşamada enzimler etkin olmaktadır (26).

Glukokortikoidlerin üretimi santral sinir sistemi – hipotalamik – pitüiter – adrenal aksın kontrolü altındadır. Santral sinir sistemi (SSS) stres ile ilgili nörolojik veya hormonal inputları hipotalamusa gönderir. Sitokin salınımı, doku hasarı, ağrı, hipotansiyon, hipoglisemi, hipoksemi gibi uyarılar santral sinir sistemi tarafından hipotalamusa iletilir. Hipotalamus bu uyarıları değerlendirerek ‘corticotropin releasing hormone’ (CRH) salınımı azaltır veya artırır. CRH pitüiter bezi stimüle ederek adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur. ACTH ise sürrenal bezlerden androjen, aldosteron ve kortizol salınımını uyarır. Sağlıklı bir insanda serumdaki kortizol düzeyi diurnal varyasyon göstermektedir. Kanda kortizol seviyesi arttıkça negatif feedback etkisi ile CRH ve ACTH salınımı inhibe edilir. Bu döngü diğer hormonlar, sitokinler, endojen peptidler (kortikostatin vb.) gibi bazı maddelerden de etkilenmektedir (53, 35, 26).

Adrenal steroidler sistemik dolaşıma serbest şekilleri ile verildikleri halde, büyük bölümleri ile kortikosteroid bağlayan globulin (KBG) ve albümine bağlı olarak dolaşırlar. Bağlı halleri ile inaktif olan bu hormonlar serbest halde aktiftirler (26).

KBG karaciğerde yapılan 50.000 molekül ağırlıklı bir proteindir. Kortizol bağlama kapasitesi 25 µg/dl düzeyinde olup kortizolün daha çok arttığı durumlarda serbest kortizol seviyesi hızla artar. Hamilelik, oral kontraseptif ilaç kullanımı gibi östrojenik aktivitenin arttığı haller, diabetes mellitus, hipertiroidi ve bazı kan hastalıklarında KBG seviyesi artar. Nefrotik sendrom ve karaciğer yetmezliği gibi hipoproteinemiye sebep olan haller ve hipotiroidi KBG azalmasına sebep olur. Genetik ve ailevi sebeplerle KBG'nin artması ve azalması söz konusu olabilir. Hamileliğin son dönemlerinde artan progesteron ile sentetik glukokortikoidlerden yalnız prednizolon KBG'ne bağlanır. Albuminin adrenal steroid taşıma kapasitesi yüksek olmakla beraber KBG'ye nazaran afinitesi azdır. Sentetik glukokortikoidler albumine bağlanır (26).

Kortizolün büyük kısmı (%75) KBG'e, daha az bir kısmı (%15) proteine bağlı olup %10'u serbest şekilde dolaşır. Albuminde kortizolü perifere taşıyabildiğinden KBG bu amaç için zorunlu değildir (26).

Önemli glukokortikoid hormonlar olan kortizon ve kortizol ile diğer glukokortikoid etki taşıyan kortikosteroidler tip II reseptörler üzerinden etkilidirler. Glukokortikoidlerin biyolojik etkileri çok önemlidir. Genel olarak DNA sentezini ve bazı dokularda RNA sentezini engellemektedirler. Açlıkta periferik dokudan substrat salarak, glukoneogenesis ve glikojen depolanmasını arttırarak plazma glukoz

seviyesinin normal sınırlar içinde kalmasını sağlarlar. Karaciğerde glukoz oluşumunu arttıırırlar ve yağ dokusunda lipolizi uyarırlar. Böylece glukokortikoid eksikliğinde hipoglisemi, hiperglukokortikoidemide ise hiperglisemi, hiperinsülinemi, kas kitlesinde azalma ve yağ dağılımında bozukluk ile kendini belli eden obezite ortaya çıkar (26).

Glukokortikoidler vücuttaki tüm hücrelerde gen transkripsiyonunu regüle ederler. Etkilerini hücre içinde sitoplazmada bulunan 80 kd'luk glukokortikoid reseptör (GR) proteinini aktive ederek gösterirler. Tüm hücrelerde belli düzeylerde glukokortikoid reseptörü bulunmaktadır. İnaktif konumda bu reseptör sitoplazmada heat shock protein-90 ve heat shock protein-56'ya bağlıdır ve glukokortikoid reseptörleri ligand bağlanması için uygun konumdadırlar. Aktif konuma geçtiklerinde glukokortikoid reseptörleri hedef genlere ilgili genlerin transkripsiyonu için bağlanırlar. Hormonla aktif hale geçen reseptörler aynı zamanda aktivatör protein -1, nükleer faktör kB gibi hücre çekirdeği ile ilgili olan transkripsiyon faktörlerini de bağlarlar (35).

Glukokortikoidler akut ve kronik stres durumunda glukozun hücre içine transportunu hızlandırarak, hepatik glukoneogenezi arttırarak ve yağ dokusunun glukoz alımını inhibe ederek kan glukoz seviyesinin artmasına sebep olurlar. Hepatik glukoneogenez fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve glukoz 6-fosfotaz enzimlerinin aktivasyonunun artması sonucu gerçekleşir. Glukokortikoidler aynı zamanda yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin ve proteinlerden aminoasitlerin salınımını sağlarlar. Bu değişiklik stres durumunda vücudun enerji ihtiyacını karşılamak amaçlıdır (35, 26).

Glukokortikoidler anjiyotensin II, epinefrin ve norepinefrin gibi kardiyak kontraktilite, vasküler tonüs ve kan basıncı üzerine etkisi olan hormonların normal etkilerini göstermesi için gereklidir. Bu etki, hormonların reseptörlerinin ekspresyonunun ve transkripsiyonun artışı ile sağlanmaktadır. Glukokortikoidler sodyum-adenozin trifosfat ve potasyum-adenozin trifosfat ve katekolamin sentezinde de gereklidir ve bu hormonların sentezi üzerine olan etkileri nedeniyle kalp üzerindeki pozitif inotropik etkisinden de kısmen sorumludur (35).

Glukokortikoidlerin spesifik reseptör mekanizmaları ile antienflamatuvar ve immunsüpresif etkileri vardır. İmmunolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan hücrelerin çoğunun (lenfositler, NKCs, monositler, makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve bazofiller) inflamasyon bölgesinde toplanması ve fonksiyonu glukokortikoidlerden etkilenir. Glukokortikoidlerin aynı zamanda sitokin salınımı ve aktivitesi (interlökin [IL]-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon [IFN]- γ , tümör nekroz faktörü [TNF]- α) kemokinler, eikozanoidler, kompleman aktivasyonları ve diğer inflamatuvar mediatörler (bradikinin, histamin, makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör gibi) üzerine de etkileri mevcuttur (35, 26). Kortizol kanda proteine bağlı olarak ve serbest formda bulunur. Kortizol bağlayıcı globulin bu işin %90'ından sorumludur. Fizyolojik olarak aktif olan form ise serbest kortizoldür. Laboratuvar şartlarında ise total kortizol seviyesi ölçülmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle yoğun bakım hastalarında proteine bağlı kortizol seviyesinin azaldığı, buna karşın serbest kortizol seviyesinin arttığı görülmüştür (5).

İnfeksiyon, primer ve sekonder adrenal yetmezliğin nadir görülen bir sebebidir. Adrenal yetmezliğin sepsisli hastalarda oldukça sık görüldüğü ve yoğun bakım

ünitesinde takip edilen hastalarda kortizolün diurnal varyasyonunu kaybettiği bilinmektedir. Manglik ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda sekonder adrenal yetmezlik insidansını belirlemek amaçlı yaptığı bir çalışmada hastaların %9'unun ACTH stimülasyon testine yanıt vermediği görülmüştür (34, 35).

İnfeksiyon, ateş, soğuk maruziyeti, emosyonel stres, yanıklar, inflamatuvar ajanlar, ağrı, hipotansiyon, egzersiz, kanama gibi durumlarda ve ciddi hastalık varlığında hipotalamik – pitüiter – adrenal (HPA) aks aktive olarak kortizol salınımının artmasına sebep olur. Bu aktivasyon vücudun hastalık ve stres durumunda hücre ve organ hemostazı açısından adapte olabilmesi için mutlaka gereklidir. Aktivasyona sebep olan her bir mekanizmaya karşılık olarak kan kortizol düzeyi farklı değerlerde yükselir (35).

Kortizol salınımının regülasyonunda rol alan önemli faktörler şunlardır (36):

1. **Hipotalamus ve Pitüiter Bez:** CRH, ACTH
2. **Adrenal Bez:** Epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, dopamin
3. **Vasküler Sistem:** Renin – Anjiotensin, Endotelin, Vazopressin, Nitrik oksid
4. **Sinir Sistemi:** Katekolaminerjik sinirler, splanknik sinirler, nöropeptitler
5. **İmmün Sistem:** Sitokinler (TNF – α , IL-1, IL-2, IL-6), hücresel etkileşimler (makrofajlar ve lenfositler)
6. **Diğerleri:** Büyüme Faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü I, II)

Birçok kitapta ve literatürde yayınlanan makalelerde (yüksek doz ACTH stimülasyon testi sonrası kan kortizol seviyesi 18-20 µg/dl'nin üzerinde olduğundan) stres durumunda kan kortizol seviyesinin 18-20 µg/dl seviyesinin üstünde olduğu belirtilmiştir. Endojen stres durumu insülin verilmesi ve glukoz düşüklüğünün sağlanması ile yaratılabilir. Fakat bu durumda hipogliseminin derecesine göre oluşacak kortizol cevabı değişiklik göstermektedir. Ciddi hipoglisemi varlığında (glukoz seviyesi < 30 mg/dl) kan kortizol seviyesi 25µg/dl'nin üzerine çıkarken orta dereceli hipoglisemide (glukoz seviyesi 40-60 mg/dl) kan kortizol seviyesi > 20µg/dl civarında seyretmektedir (35).

Çoklu travma hastalarında serum kortizol seviyesi en az 1 hafta boyunca 30 µg/dl'nin üzerinde seyreder ve 40-50 µg/dl seviyesinde en yüksek değerine ulaşır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve özellikle yüksek hastalık ağırlık skoruna sahip ve mortalitesi yüksek olan hastalarda serum kortizol seviyesinin arttığı görülmüştür (35, 46).

Pratikte kortizolün hücrel (end organ) etkilerini anlayabilmek için kullanılabilen bir test olmadığından adrenal yetmezliğin tanısı serum kortizol seviyesinin ölçümü ile konulmaktadır (14). HPA döngüsünde olabilecek bir patolojinin değerlendirilmesi amacıyla kısa yüksek doz ACTH stimülasyon testi (kosintropin stimülasyon testi) yapılmaktadır. Bu amaçla 250 µg sentetik kortikotropin intravenöz yolla uygulanmadan önce ve uygulandıktan 30 ve 60 dakika sonra serum kortizol seviyeleri ölçülmektedir. 30'uncu ve 60'ıncı dakikalarda bakılan serum kortizol seviyesinin 18 µg/dl'nin altında olması veya bazal kortizol seviyesine göre 9 µg/dl'nin altında artış olması adrenal yetmezlik tanısı için diyagnostiktir. Fakat bu kriterlerin

adrenal bezde destrüktif bir hastalığı olan kişiler için geliştirildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle standart kosintropin stimölasyon testinin adrenal yetmezlik tanısındaki sensitivitesi düşüktür (35). Yüksek doz ACTH stimölasyon testine normal cevap veren hastalarda strese karşı olan cevap azalabilir. Borst ve arkadaşları standart yüksek doz ACTH stimölasyon testine normal yanıt veren fakat insülin enjeksiyonuna bağı hipoglisemide ve pitüiter bez hastalığı olan 4 hasta bildirmişlerdir (7).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda veya travma hastalarında en hafif derecedeki adrenal yetmezliğin bile tanı konulamadığı ya da tedavi edilmediği durumlarda mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (35, 14). 1800'lü yılların ortalarında Addison tarafından tanımlanan kronik primer adrenal yetmezlik nadir görülen bir hastalıktır. Akut adrenal yetmezlik ise daha sık görülen ve özellikle yoğun bakım hastalarında çoğunlukla tanınmayan bir hastalıktır. Yoğun bakım hastalarında adrenal fonksiyonlara yönelik yapılan çalışmalarda, hipotalamik – pitüiter – adrenal aks disfonksiyonunun oldukça sık olduğu ve ciddi hastalık durumunda serum kortizol seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Fakat adrenal yetmezlik insidansı altta yatan hastalığa ve ciddiyetine bağıdır. Kullanılan tanı kriterlerine ve çalışılan hasta popölasyonuna göre adrenal yetmezlik insidansı %0-77 arasında değişmektedir. Yoğun bakım hastalarında ise ortalama olarak %30'larda görülmekle birlikte bu değerin %50-60'lara kadar yükseldiği bilinmektedir.

Kronik adrenal yetmezlikte hastalarda güçsüzlük, kilo kaybı, anoreksi, letarji, bulantı, kusma, karın ağrısı ishal gibi semptomlar görülmektedir. Ortostatik hipotansiyon ve hiperpigmentasyon (primer adrenal yetmezlik) gibi bulgularla hasta başvurmaktadır. Laboratuar bulgusu olarak hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi,

normositik anemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu tablo akut adrenal yetmezlik tablosundan oldukça farklıdır. Sıvı replasmanı ve vazopressör tedaviye dirençli hipotansiyon akut adrenal yetmezliğin en önemli belirtisidir. Bu nedenle vazopressör tedavisi alan hastalarda akut adrenal yetmezliğin ekarte edilmesi gerekmektedir (35). Katekolamin desteği gereken septik şok olgularında düşük doz hidrokortizon tedavisinin semptomları geriletmediği, şok süresini azalttığı ve sürviyi olumlu olarak etkilediği gösterilmiştir (3).

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPOADRENALİZM SEMPTOMLARI VE BULGULARI

Spesifik Özellikler

Volüm replasmanına rağmen hipotansiyonu devam eden septik hastalar

Vazopressör tedavisine dirençli hipotansiyonu olan hastalar

Eozinofili (genellikle hafif)

Hiponatremi ve hiperkalemi

Hipoglisemi (nadir)

Pitüiter yetmezlik (gonadotropin, tiroid, diyabet insipit)

Hiperpigmentasyon (nadir)

Vitiligo (nadir)

Nonspesifik Özellikler

Güçsüzlük, anoreksi

Kilo kaybı

Bulantı, kusma

Diyare

Anemi

Metabolik asidoz

Açıklanamayan ateş

Açıklanamayan mental durum değişiklikleri

Hiperdinamik sirkülasyon

Adrenal yetmezlik 3 ana kategoride incelenir:

1. Kronik primer adrenal yetmezlik (Addison Hastalığı): Adrenal korteks destrüksiyonuna bağlıdır (50). Kronik primer adrenal yetmezliğin (Addison Hastalığı) en sık sebebi önceden tüberküloz olarak bilinmekle birlikte günümüzde artık HIV (human immunodeficiency virus) enfeksiyonu ve immunsuprese hastalarda gelişen diğer enfeksiyonlar (tüberküloz,

sitomegalovirüs, mantar) primer adrenal yetmezliğin en önemli sebepleri arasındadır (35).

2. Kronik sekonder adrenal yetmezlik : ACTH eksikliğinde, pitüiter veya hipotalamik tümöre sekonder gelişen pitüiter yetmezlikte ve glukokortikoid tedavisi sırasında ya da izole ACTH eksikliğinde (otoimmün mekanizma ile) görülmektedir.
3. Akut adrenal yetmezlik: Kronik adrenal yetmezliği olan ve yeterli tedavi almayan bunun yanı sıra akut adrenal kanaması veya pitüiter apopleksi ile gelen hastalarda görülmektedir (50). Akut adrenal yetmezlik bulgusu olan hastaların stres durumunda serum kortizol düzeyleri artmamaktadır. Bu hastalarda sekonder adrenal yetmezlik olabileceği gibi (hipotalamik ve pitüiter hastalıklar) primer adrenal yetmezlik de (adrenal bezlerin destrüktif hastalığında) olabilmektedir. Akut adrenal yetmezliğin en sık sebebi ise SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve sepsistir (35).

ADRENAL YETMEZLİK SEBEPLERİ

1. HPA Aksın Reverzibl Disfonksiyonları

Sepsis / SIRS (primer ve sekonder AY)

İlaçlar

Kortikosteroidler (sekonder AY)

Ketakonazol (primer AY)

Etomidat (Primer AY)

Megestrol Asetat (sekonder AY)

Rifampin (artmış kortizol metabolizması)

Fenitoin (artmış kortizol metabolizması)

Metirapon (sekonder AY)

Hipotermi (primer AY)

2. Primer Adrenal Yetmezlik

Otoimmün Adrenalit

HIV İnfeksiyonu

HIV

İlaçlar

Sitomegalovirüs İnfeksiyonu

Antifosfolipid Sendromu

Metastatik Karsinom

Akciğer

Meme

Böbrek

Sistemik Mantar Enfeksiyonları

Histoplazmozis

Kriptokoküs

Blastomikozis

Tüberküloz

Akut Kanama

Dissemine intravasküler koagölasyon

Meningokoksemi

Antikoagölasyon

3. Sekonder Adrenal Yetmezlik

Pitüiter veya metastatik tümör

Pitüiter cerrahi veya radyoterapi

Boş sella sendromu

Kraniofarengioma

Sarkoidoz, histiositoz

Postpartum pitüiter nekroz

HIV enfeksiyonu

Kafa travması

Sentetik glukokortikoidler oldukça sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı sonucunda HPA döngüde baskılanmaya sebep olmaktadır. Bu baskılanmanın derecesi verilen glukokortikoidin türüne, hangi dozda verildiğine ve ne kadar süre ile kullanıldığına bağlıdır. Astımlı hastalarda inhale kortikosteroidlerin kullanımı sonucunda çeşitli derecelerde adrenal supresyon görülmektedir. Sistemik glukokortikoidler 5 günden az süre ile kullanıldığında HPA döngüde ciddi baskılanmaya sebep olmamaktadırlar. Bu ilaçlar 5-30 gün arasında kullanıldığında HPA döngü tedavi kesildikten sonra 14 gün içerisinde normale dönmektedir. 30 günden uzun süreli kullanımlarda ise bu döngünün normale dönmesi 1 yılı bulmaktadır. HPA döngüsünün normale dönüp dönmediği herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol seviyesi ile anlaşılmaktadır (35).

"American Collage of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee" raporuna göre dokümente edilen enfeksiyon ya da pozitif kan kültürü sonucu ile birlikte sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) bulgularından (ateş >38 derece) veya hipotermi (<36 derece), taşikardi (>90 atım/dakika), takipne (solunum sayısı >20 /dakika), hiperventilasyon ($\text{PaCO}_2 < 32$

mmHg), beyaz küre sayısının >12000 hücre/mm³ veya <4000 hücre/mm³ olması) en az ikisinin varlığı sepsis olarak kabul edilmektedir (39).

Gerek weaning başarısı gerekse serum kortizol düzeyleri yalnızca birbirinden değil yoğun bakım enfeksiyonları ve sepsisten de etkilenmektedir (20, 21).

Kortikosteroidlerin sepsis ve septik şokta kullanımına dair veriler 1940'lara dayanmaktadır (3). Literatürde septik şok gelişen yoğun bakım hastalarında serum kortizol düzeyindeki değişiklikler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Zaloga'nın yaptığı bir çalışmada adrenal yetmezlik insidansının hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olarak arttığı ve septik şokta %25-40 oranında adrenal yetmezlik olduğu gösterilmiştir (53). Briegel ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada septik şoktaki hastalara hidrokortizon infüzyonu verilmiş ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunda erken rezolüsyon olduğu ve şokta geri dönüşün sağlandığı görülmüştür (9).

Yoğun bakım ünitesinde birçok faktör hipoadrenalizme katkıda bulunabilir. Bunlar adrenal ya da pitüiter bezdeki daha önceden varolan ve tanı konulamamış anatomik hasarlardan, adrenal bezin kanama veya enfeksiyona sekonder destrüksiyonuna kadar geniş bir yelpazede incelenirler. Bu durum daha sıklıkla adrenal veya pitüiter bezin hipoperfüzyonu ya da sitokinlere bağlı inhibisyonu ve HPA aksın farklı yerlerindeki fonksiyon kaybı nedeniyle ortaya çıkar. Özellikle dilantin, fenobarbital ve rifampin gibi kortizol metabolizmasını arttıran veya steroidojenik enzimlerle etkileşime geçen ketakonazol ve etomidat gibi bazı ilaçlar hipoadrenalizme sebep olmaktadır (50).

Yoğun bakım hastalarında adrenal fonksiyonlara yönelik yapılan çalışmalarda, hipotalamik - pitüiter - adrenal (HPA) aks disfonksiyonunun oldukça sık olduğu ve ciddi hastalık durumunda serum kortizol seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (53). Rölatif adrenal yetmezlik olarak adlandırılan bu durumda klinik olarak steroide yanıt veren, katekolamine bağlı hiperdinamik şok tablosu görülmektedir. Biyokimyasal veya histolojik olarak saptanmamış bir adrenal yetmezlikte (postmortem incelemelerde adrenal ya da pitüiter alanda hiç bir destrüksiyon bulgusu saptanmamıştır) steroid yanıtı bir paradoks oluşturmaktadır. Bu durum hücresel düzeyde glukokortikoid yanıtına desensitizasyonla açıklanabilir. Glukokortikoidler adrenerjik reseptörler ile bağlantı kurulmasında önemlidirler. Glukokortikoid – adrenerjik reseptör birlikteliği artmış kortizol konsantrasyonu nedeni ile bozulabilmektedir. Diğer taraftan yoğun bakım hastalarında yüksek katekolamin seviyeleri adrenerjik reseptörlerde down regülasyona sebep olmaktadır. Yüksek doz glukokortikoid verilmesi ile desensitize olmuş adrenerjik reseptörler kortizol ile yeniden bağlanırlar ve böylece kan basıncı normale döner. Bu teori “rölatif adrenal yetmezlik” tanımı için bir alternatif oluşturmaktadır (50).

Adrenal yetmezlik tanısında referans değeri olarak, stres durumunda herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol seviyesinin 25 µg/dl'nin kabul edilmesi literatürde yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir (35, 38). Briegel ve arkadaşlarının sepsisli 20 hastada yaptığı bir çalışmada 13 hastada serum kortizol düzeyi 25 µg/dl'nin altında saptanmış ve adrenal yetmezlik tanısı konulmuştur. Bu hastaların sepsis sonrası bakılan bazal ve yüksek doz ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol düzeyleri sepsis döneminde bakılan değerlerine göre yüksek bulunmuştur (10).

Melby ve Spink'in 20 septik şok hastasında yaptıkları bir çalışmada ortalama serum kortizol seviyesi 63 µg/dl olarak bulunmuştur (38). Schein ve arkadaşları 37 septik şoklu hastanın sadece %8'inde serum kortizol seviyesini 25 µg/dl'nin altında bulmuşlar ve ortalama serum kortizol seviyesini 50.7 µg/dl olarak rapor etmişlerdir (48). Drucker ve Schandling dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edilen 40 hastanın ortalama serum kortizol düzeyini 45 µg/dl olarak saptamışlardır (15). Chernow ve arkadaşları kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda 1 saat sonra serum kortizol düzeyini 32 µg/dl, subtotal kolektomi operasyonu geçiren hastalarda ise 52 µg/dl olarak bildirmişlerdir (11).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda serum kortizol düzeyinin alt sınırı ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır. 10 µg/dl gibi düşük seviyeler bildirildiği gibi, 20 µg/dl gibi yüksek seviyelerden de bahsedilmektedir (8, 24) Kronik adrenal yetmezlik tanısında kullanılan kısa ACTH stimülasyon testinin sonuçlarını yoğun bakım hastalarında yorumlamak oldukça zordur. Çoğu hastada ACTH sonrası kortizol düzeyi 18 µg/dl üzerine çıkarken, bazal kortizol seviyesi daha yüksek olan hastalarda bu artış beklenenin altında olabilir (50).

Adrenal yetmezlikte mortalitenin bimodal dağılımının olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda serum kortizol seviyesi 25 µg/dl'nin altında ve 45 µg/dl'nin üzerinde olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür (35). Annane ve arkadaşları septik şok tablosundaki 189 hastada herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol düzeyini ortalama 34 µg/dl, yaşayan hastalarda 39 µg/dl, eksitus olan hastalarda ise 28 µg/dl olarak bildirmişlerdir (4). Buna karşın Schroeder ve arkadaşları kortizol düzeyini yaşayan hastalarda 10 µg/dl, eksitus olan hastalarda ise

17 µg/dl olarak bildirmişlerdir (49). Rothwell ve Lawler'in yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen 260 hastanın serum kortizol seviyelerine bakılmıştır. Buna göre yoğun bakım ünitesinden taburcu olan hastalarda kortizol seviyesi 27 µg/dl, eksitus olan hastalarda ise 47 µg/dl olarak bulunmuş ve serum kortizol seviyesinin sonucu etkileyen bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (45).

Bollaert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vasopressör desteği alan septik sok tablosundaki 41 yoğun bakım hastasının 22'si hidrokortizon tedavisi 19'u plasebo almıştır. Hastaların 28 gün süren takiplerinde steroid tedavisi alan grupta şok bulgularının plasebo grubuna göre daha çabuk gerilediği görülmüştür (6).

Huang ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen 93 hastada yaptığı bir çalışmada adrenal yetmezliği olan hastalar hidrokortizon tedavisi ve plasebo alan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve hidrokortizon tedavisi alan ve adrenal yetmezliği olmayan hastalarda weaning periyodunun daha kısa olduğu görülmüştür (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1 Hasta popölasyonu:

Ocak 2003 – Ekim 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 46 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma hastanemiz yerel etik kurul başkanlığınca onaylanmıştır. Takip edilen hastalardan entübasyon süresi 72 saatten az olanlar, imzalı onay alınamayanlar ve yoğun bakım ünitesine kabullerinde primer veya sekonder adrenal yetmezlik ile uyumlu olarak serum kortizol düzeyi referans değeriinin altında saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, primer hastalıkları, YBÜ'ne kabulünde hesaplanan Acute Physiologic Assessment of Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skorları, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, reentübasyon durumları, entübasyonun kaçınıcı gününde weaninge başlandığı, kaç gün weaning yapıldığı, eksitus veya taburculuk durumu ve entübe olduğu gün ve daha sonra alınan serumlarıındaki kortizol düzeyleri kaydedilmiştir.

Tüm hastalar tedavi rehberlerinde belirtilen protokollere uygun olarak entübe edilmiş ve mekanik ventilatöre bağlanmışlardır. Entübasyon öncesi ve sonrası kan gazları kaydedilmiştir. Uygun şekilde ventile edilmeye başlanan hastadan henüz hiçbir antibiyotik ve steroid tedavisi başlanmadan endotrakeal aspirat (ETA) kültürü ve serum kortizol düzeyi gönderilmiştir. İlk gün ve sonrasında hastanın entübe olarak takip edildiğı dönem boyunca gün aşırı olmak üzere hastadan 5 cc periferik venöz

kan alınmış ve serum kortizol düzeyi bakılmak üzere uygun şekilde 3000 devirde 15 dakika boyunca santrifüj edilerek -84 derecede saklanmıştır. Çalışmaya alınan 46 hastadan weaning süresi boyunca ortalama (SD) 3 (2) kez kan alınmış ve weaning dönemindeki serum kortizol düzeyi için bu dönemde alınan kanlardan elde edilen sonuçların ortalaması alınmıştır.

Altta yatan hastalığı gereği (KOAİ veya astım akut atak gibi) sistemik steroid tedavisi alan hastalar da dahil olmak üzere çalışmaya alınan tüm hastaların kanları sabahdan ve steroid tedavisi verilmeden önce alınmıştır. Hastaların sepsiste olduğu ve steroid tedavisi aldığı günler ve dozları kaydedilmiştir.

Tam kan sayımı (CBC) ve yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) belirteçleri, kan biyokimyası ve akciğer grafisi sırasıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Laboratuvarı, Merkez Biyokimya Laboratuvarı ve Radyoloji Bölümü'nde yapılmıştır. Hastalardan rutin olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü'ne endotrakeal aspirat kültürü ve herhangi bir bölgede enfeksiyon şüphesi olduğunda (VİP, kateter, üriner sepsis) gerekli kültürler gönderilmiştir.

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünden itibaren son dönemlerine kadar gün aşırı alınan ve uygun şekilde saklanan serumlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D. Laboratuvarı'nda "IMMULITE 2000 Analyzer" kortizol kiti kullanılarak kantitatif yöntemle in-vitro olarak çalışılmış ve serumdaki total kortizol seviyesi ölçülmüştür.

Ayırma (weaning) çalışmalarına entübasyonun 2. gününden itibaren (hastanın kliniği izin verirse) başlanmıştır. Buna göre her gün spontan solunum denemesi (spontaneous breathing trial – SBT) değerlendirmesi sonucu uygun olan hastalarda protokole uygun olarak weaning çalışması yapılmıştır. Hastalar weaning protokolüne uygun olarak günlük değerlendirilip weaning kriterleri gözden geçirilmiştir. Buna göre weaninge başlanacak hastalarda olması gereken kriterler şunlardır (29):

1. İntrakraniyal basınç artışı bulgusunun olmaması
2. Kardiyak iskemi bulgusunun olmaması
3. Kalp hızının 140/dakika'dan az olması
4. Oksijen satürasyonunun %92'nin üzerinde olması
5. Pozitif end ekspiratuvar basıncın (PEEP) 8 mmHg'nin altında olması
6. Fraksiyone oksijen değerinin %35'in altında olması
7. Yeterli öksürük refleksi
8. Basınç destekli ventilasyon modunda 8 cmH₂O'dan az basınç desteği alınıyor olması

Bu kriterleri taşıyan hastalarda spontan solunum denemesi (T-tüp) çalışmalarına başlanmıştır. Spontan solunum denemesini sonlandırma kriterleri şunlardır (27, 29):

1. 5 dakikadan uzun süre ile hastanın solunum sayısının 35/dakika'nın üzerinde olması
2. %50 oranında fraksiyone oksijen desteğine rağmen hastanın satürasyonunun %90'ın altında seyretmesi

3. Kalp hızında 5 dakikadan uzun süre ile %20 oranında artma veya azalma olması
4. Yapılan seri ölçümlerde sistolik kan basıncının 180 mmHg üzerinde ya da 90 mmHg'nın altında saptanması
5. Weaning periyoduna başlamadan önce bulunmayan ajitasyon, anksiyete veya aşırı terleme gibi belirtilerin ortaya çıkması ya da başlangıç durumuna göre bu belirtilerde değişiklik saptanması

Hastaların kullanacağı diğer tedaviler tanı ve tedavi rehberlerinde önerilen protokollere uygun olarak düzenlenmiştir.

Hastalardan elde edilen bulgular toplam 5 kategoride değerlendirilmiş ve hastalar bu kategorilere göre ikişer gruba ayrılmıştır;

Hastalar **mekanik ventilasyon sürelerine** göre 10 gün ve altında mekanik ventilasyon süresi gerekenler ve 10 günün üzerinde mekanik ventilasyon süresi gerekenler olmak üzere 2 gruba,

weaning sürelerine göre 1 haftanın altında weaning yapılanlar ve 1 hafta ve üzerinde weaning yapılanlar olmak üzere 2 gruba,

weaninge başlama gününe göre ise 2. günde weaninge başlananlar ve 2. günden sonra weaninge başlananlar olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır.

Hastalar ayrıca;

reentübasyon ve

mortalite durumlarına göre de gruplara ayrılıp değerlendirilmiştir.

3.2 Tanımlar

Weaninge başlama: Hastanın basınç destekli (PS) ventilasyon moduna alındığı gün.

Weaning süresi: Hastanın PS moduna alındığı ve ekstübe edildiği veya hastanın PS'ü tolere edemeyip tekrar kontrollü ventilasyona (ACV) geçildiği günler arasındaki süre.

3.3 İstatistiksel Analiz:

Elde edilen bulgular bilgisayar yardımıyla ve SPSS for Microsoft Windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak istatistiksel açıdan analiz edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Oranların karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar kendi içlerinde başlangıç, weaning, son kortizol düzeyleri arası farklar açısından nonparametrik Mann-Whitney U testi ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldı. İki sayısal değişken arasındaki korelasyon için Pearson Korelasyon testi ve nonparametrik korelasyon analizi için ise Spearman Korelasyon testi (iki yönlü) kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Başlangıç dönemi, weaning dönemi ve son dönemdeki serum kortizol düzeylerinin her bir hasta grubundaki öngörü performansını gösteren duyarlılık ve özgüllük oranları “İşlem Karakteristiği Eğrileri (Receiver Operating Charecteristics – ROC curves)” yardımıyla hesaplandı. Bu analizle mortalite, reentübasyon uzamış weaning ve weaninge başlamanın gecikmesini tahmin edebilecek serum kortizol düzeyleri (cut-off point) belirlenmeye çalışıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşları 76 (11) olan 21 bayan (%46) ve 71 (12) olan 25 erkek (%54) hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri tablo 1 ve tablo 2’de özetlendi.

20 hastada (%44) 10 gün ve altında mekanik ventilasyon uygulanması gerekirken, 26 hastada (%56) 10 günün üzerinde süre ile mekanik ventilasyon uygulanması gerekti. Weaninge hastaların %42’sinde (19 hasta) entübasyonun 2. gününden, %28’inde 3. gününden, %26’sında (12 hasta) 4. gününden, %4’ünde (2 hasta) 5. gününden itibaren başlandı. 22 hastaya (%48) bir haftadan az süre ile, 24 hastaya (%52) bir hafta ve üzerinde süre ile weaning yapıldı. 22 hastada (%48) reentübasyona gerek duyulmazken 24 hasta (%52) yeniden entübe edildi.

46 hastanın 39’u (%85) yoğun bakım ünitesine kabul döneminde sistemik steroid tedavisi almamış iken 7 hastaya (%15) tanıları nedeni ile sistemik steroid tedavisi verilmesi gerekti. Bu dönemde steroid tedavisi alan ve almayan hastaların ortalama serum kortizol seviyeleri karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.538$).

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde bakılan başlangıç serum kortizol seviyeleri ortalama 22.2 (4.5) $\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Bazal kortizol seviyesi ile weaninge başlama günü, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve yatış APACHE II skorları arasında tablo 3’te gösterilen orta derecede ve anlamlı korelasyonlar bulundu.

Gruplara göre hastaların başlangıç, weaning ve son dönem ortalama kortizol düzeyleri tablo 4’te verildi.

Hastaların weaning dönemindeki serum kortizol düzeyleri 20.6 (5.6) $\mu\text{g/dl}$ idi. Weaning dönemindeki kortizol seviyesi ile weaninge başlama günü, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve yatış APACHE II skorları arasındaki korelasyonlar tablo 3'te özetlendi.

Weaning döneminde 32 hastada sepsis ile uyumlu bulgu saptanmaz iken, 14 hasta sepsis tanısı aldı. Sepsis bulgusu olmayan hastaların başlangıç ve weaning dönemi ortalama kortizol değerleri sırasıyla 23.5 (4.5) $\mu\text{g/dl}$, 22 (6) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0.003$) olarak bulundu. Sepsis tanısı alan hastaların başlangıç ve weaning dönemi ortalama kortizol değerleri ise sırasıyla 19.1 (3) $\mu\text{g/dl}$, 17.2 (2.4) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0.016$) olarak saptandı.

Weaning döneminde tanıları nedeniyle 12 hastaya (%26) sistemik steroid tedavisi verildi. Sistemik steroid tedavisi alan ve almayan hastaların weaning döneminde bakılan ortalama serum kortizol seviyeleri sırasıyla 17.6 (2.4) $\mu\text{g/dl}$ ve 21.5 (6) $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,094$) olarak bulundu.

Hastaların son döneminde bakılan ortalama serum kortizol düzeyi 19.7 (7.7) $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. Son dönemdeki ortalama serum kortizol seviyeleri weaninge başlama, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, reentübasyon ve mortalite gruplarında karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar tablo 4'te özetlendi.

Weaninge başlama gününe göre 2 gruba ayrılan hastalarda başlangıç, weaning ve son dönemlerinde hesaplanan ortalama serum kortizol düzeyleri şekil 2'de gösterildi. Buna göre entübasyonun 2. gününde weaninge başlanan hastalarda serum kortizol düzeyinin tüm dönemlerde entübasyonun 3. gününde ve sonrasında weaninge başlanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Weaning süresine göre 2 gruba ayrılan hastalarda başlangıç, weaning ve son dönemlerinde hesaplanan ortalama serum kortizol düzeyleri şekil 3'te gösterildi. Buna göre weaning süresi 1 haftanın altında olan hastalarda serum kortizol düzeylerinin başlangıç ve weaning dönemlerinde weaning süresi 1 hafta ve üzerinde olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Mekanik ventilasyon süresine göre 2 gruba ayrılan hastalarda başlangıç, weaning ve son dönemlerinde hesaplanan ortalama serum kortizol düzeyleri şekil 4'te gösterildi. Buna göre bu grupta hastaların başlangıç, weaning ve son dönemdeki serum kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.162$). Elde edilen bulgular grup içinde ayrı ayrı analiz edildiğinde ise sadece MV süresi 10 günden az olan hasta grubunda ilk-weaning dönemi serum kortizol değeri ($p=0.028$) ve ilk-son dönem serum kortizol değeri ($p=0.005$) arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı.

Weaning süresi ve MV süresi ile kortizol düzeyi arasındaki ilişkilerin analizine sadece yaşayan hastalar alındı.

Reentübasyon durumlarına göre hastaların başlangıç, weaning ve son dönemlerinde hesaplanan ortalama serum kortizol düzeyleri şekil 5'te gösterildi. Buna göre reentübasyon gereken hastalarda serum kortizol düzeylerinin tüm dönemlerde reentübasyonu gerekmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu ve bu hastalarda kortizol düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerde giderek düştüğü görüldü.

Mortalite durumlarına göre hastaların başlangıç, weaning ve son dönemlerinde hesaplanan ortalama serum kortizol düzeyleri şekil 6'da gösterildi. Buna göre taburcu

olan hastaların serum kortizol düzeylerinin tüm dönemlerde eksitus olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve eksitus olan hastaların kortizol düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerde giderek düştüğü görüldü.

Hastaların ortalama weaning kortizol düzeyinin mortaliteyi öngörmedeki gücü işlem karakteristiği eğrisi (ROC curve) yöntemi ile incelendiğinde en büyük AUC'ye sahip değerin 19.5 µg/dl (duyarlılık %83, özgüllük %87) olduğu görüldü. Bu değer için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)= 0.87 (%95 Güven aralığı 0.77-0.98) ve $p<0.001$ olarak hesaplandı (Şekil 7, tablo 5). Weaning kortizol değeri <19.5 µg/dl'nin altında olan hastaların %87'sinin eksitus olduğu saptandı.

Hastaların son dönemdeki serum kortizol düzeyinin mortaliteyi öngörmedeki gücü ROC curve yöntemi ile incelendiğinde en büyük AUC'ye sahip değerin 15 µg/dl (duyarlılık %87, özgüllük % 87) olduğu görüldü. Bu değer için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)= 0.89 (%95 Güven aralığı 0.78-0.99) ve $p<0.001$ olarak hesaplandı (Şekil 8, tablo 5). Son dönemdeki serum kortizol düzeyi 15 µg/dl'nin altında olan hastaların %87'sinin eksitus olduğu saptandı.

Hastalarda weaninge başlamadaki gecikmeyi, uzamış weaningi, mortaliteyi ve reentübasyon durumlarını tahmin edebilecek ortalama serum kortizol düzeyleri tablo 5 'de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	21 (46)
	Erkek	25 (54)
Tanı	KOAH	24 (52)
	Pnömoni	17 (37)
	Pulmoner Emboli	3 (7)
	Akciğer Kanseri	2 (4)
Ek hastalık	Kardiyak	12 (26)
	Renal	9 (19)
	Endokrinolojik	3 (7)
	Nörolojik	7 (15)
	Gastrointestinal	3 (7)
	Yok	12 (26)
Mortalite	Eksitus	23 (50)
	Taburcu	23 (50)

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

		Ortalama (SD)
Yaş		73 (11)
Hastaneye yatış sayısı		2 (1)
YBÜ yatış sayısı		1 (1)
Yatış APACHE II		24 (6)
Weaninge başlama günü		3 (1)
Weaning süresi (gün)		7 (4)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)		14 (10)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)		15 (10)
Hastanede yatış süresi (gün)		23 (13)
Entübasyon öncesi arteriyel kan gazları	pH	7.23 (0.08)
	pO ₂ , mmHg	49 (14)
	pCO ₂ , mmHg	69 (15)
	HCO ₃ , mEq	28 (7)
	O ₂ satürasyonu, %	68 (15)

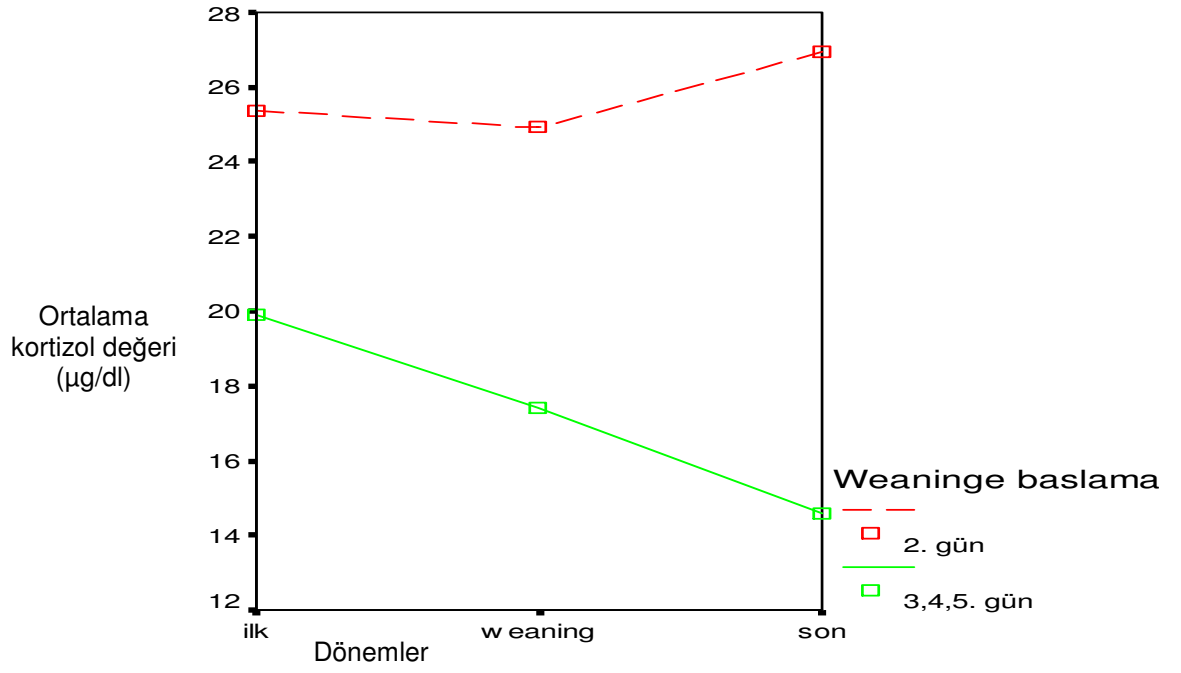
Tablo 3. Ortalama ilk ve weaning kortizol seviyesi ile anlamlı saptanan korelasyonlar

	YBÜ'nde yatış süresi (gün)	MV süresi (gün)	Weaninge başlama günü	Weaning süresi (gün)	Yatış APACHE II
İlk kortizol r	-,53**	-,54**	-,61**	-,55**	-,43**
Weaning kortizolü r	-,36*	-,37*	-,60**	-,36*	-,63**

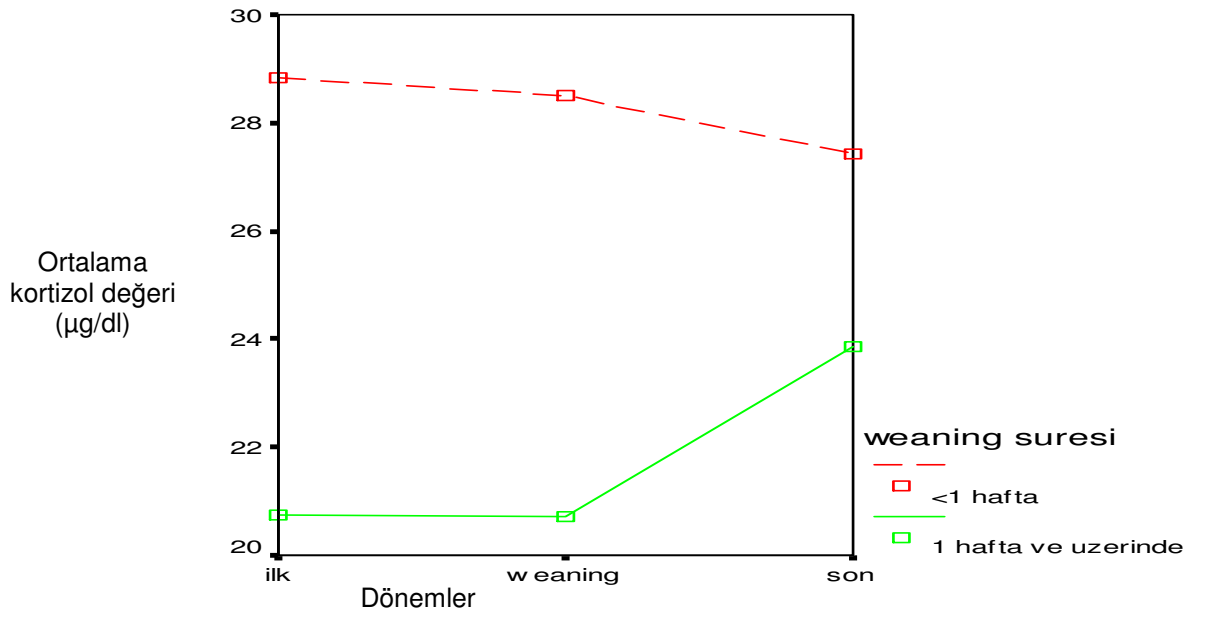
(**p< 0.01 *p< 0.05)

Tablo 4. Gruplara göre hastaların ilk, weaning ve son kortizol düzeyleri

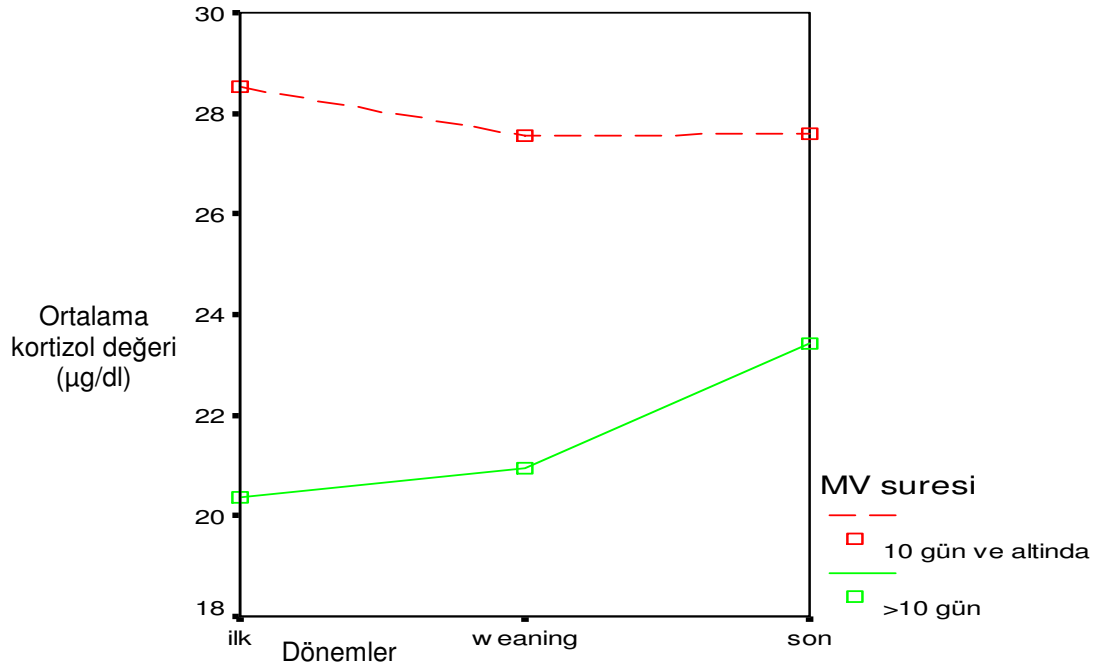
	İlk kortizol (µg/dl) Ortalama (SD)	p	Weaning kortizolü (µg/dl) Ortalama (SD)	p	Son kortizol (µg/dl) Ortalama (SD)	p
Weaninge başlama						
2.gün	24.4 (4.6)	<0.001	24.9 (5.5)	<0.001	27 (4.4)	<0.001
3. gün ve sonrası	19.9 (2.8)		17.4 (3)		14.6 (4.8)	
Weaning süresi						
< 1 hafta	25.1 (4.3)	<0.001	23.3 (5.7)	=0.001	19.8 (8.4)	=0.852
≥1 hafta	19.5 (2.8)		18.1 (4.2)		19.6 (7.1)	
MV süresi						
≤ 10 gün	25.5 (4.3)	<0.001	23.4 (5.7)	=0.001	21.2 (8.6)	=0.390
> 10 gün	19.6 (2.6)		18.3 (4.1)		18.5 (6.8)	
Reentübasyon						
var	20.2 (2.6)	=0.006	17.3 (3.2)	<0.001	14.7 (4.6)	<0.001
yok	24.3 (5.2)		24.2 (5.5)		25.2 (6.6)	
Eksitus						
var	20 (2.8)	=0.002	17 (2.7)	<0.001	13.9 (3.2)	<0.001
yok	24.3 (5)		24.2 (5.3)		25.4 (6.4)	



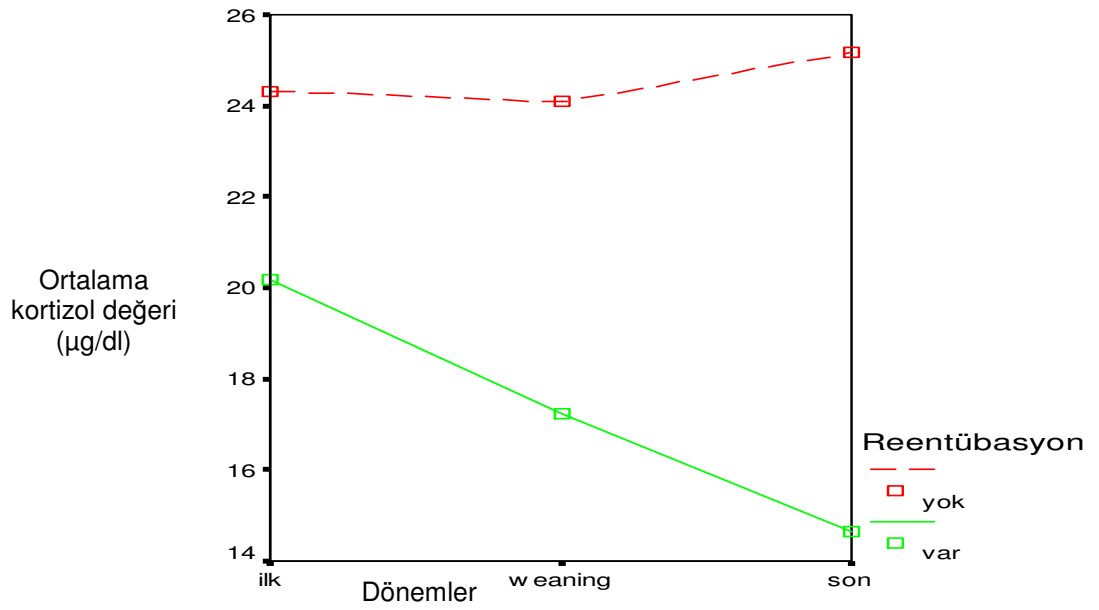
Şekil 2. Weaninge başlama günlerine göre hastaların ortalama kortizol değerleri ($p<0.001$)



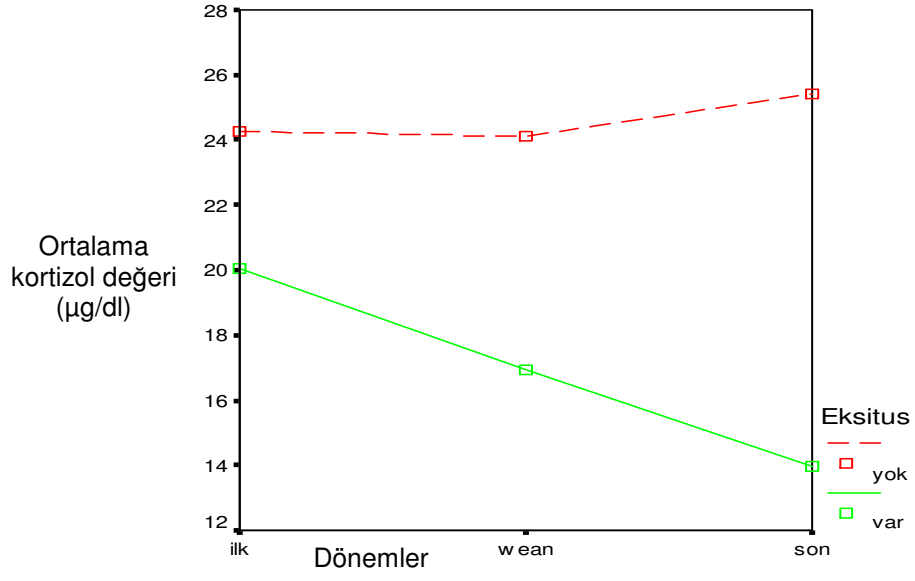
Şekil 3. Weaning sürelerine göre hastaların ortalama kortizol değerleri ($p=0.05$).



Şekil 4. Mekanik ventilasyon (MV) süresine göre hastaların ortalama kortizol değerleri ($p=0.162$)



Şekil 5. Reentübasyon durumlarına göre hastaların ortalama kortizol değerleri ($p=0.001$).



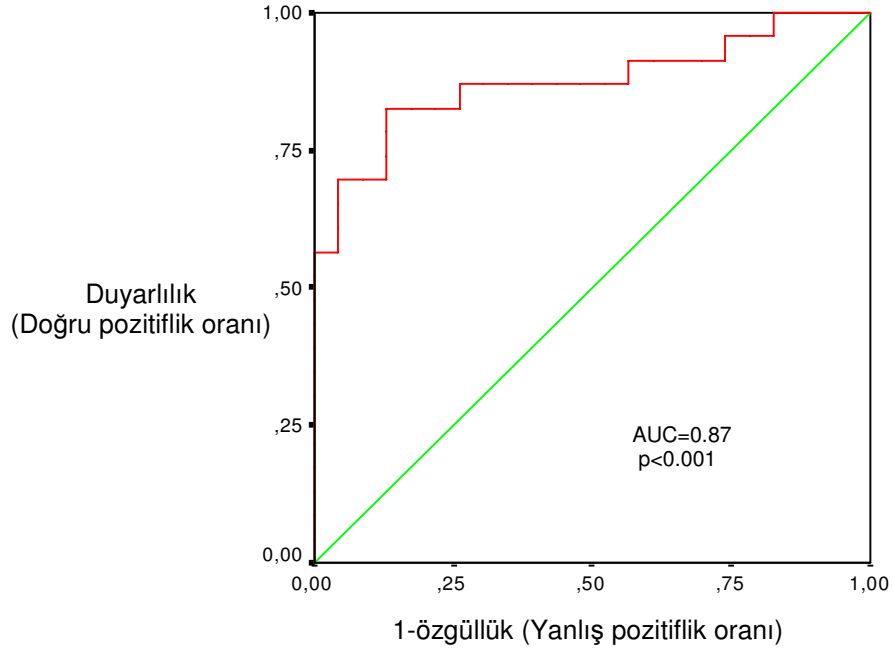
Şekil 6. Mortalite durumlarına göre hastaların ortalama kortizol değerleri ($p<0.001$).

Tablo 5. Hastalarda weaninge başlamadaki gecikmeyi, uzamış weaningi, mortaliteyi ve reentübasyon durumlarını tahmin edebilecek ortalama serum kortizol düzeyleri

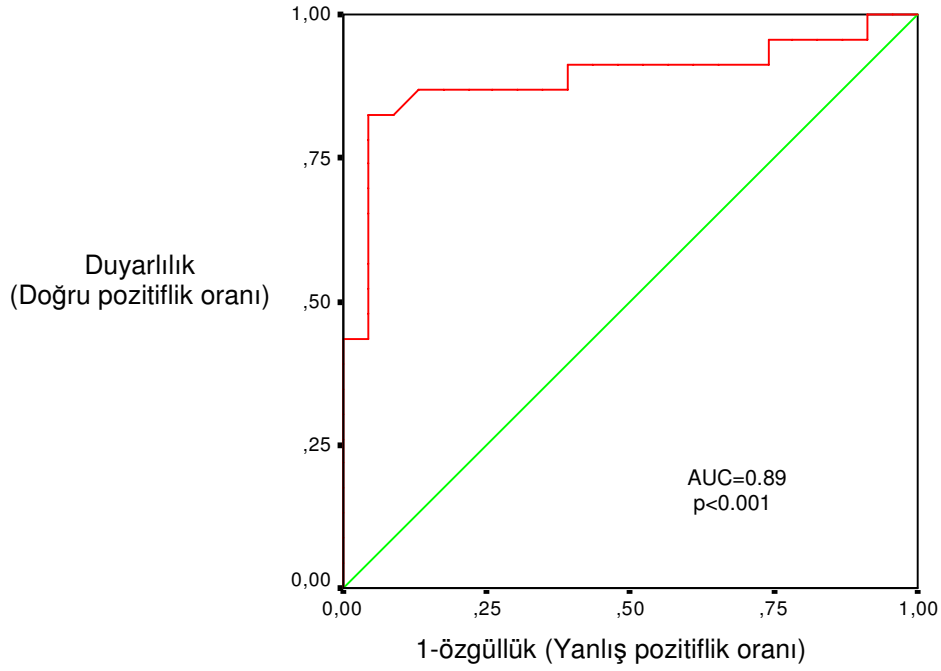
	Cut – off (µg/dl)	AUC*	%95 CI**	p değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Weaninge başlama						
İlk kortizol	21.0	0.85	0.73 - 0.96	<0.001	%84	%70
Weaning kortizolü	19.6	0.89	0.78 – 0.99	<0.001	%84	%81
Weaning süresi (>1 hafta)						
İlk kortizol	20.7	0.87	0.77 – 0.97	<0.001	%82	%67
Weaning kortizolü	18.3	0.75	0.62 – 0.89	=0.003	%73	%62
MV süresi (>10 gün)						
İlk kortizol	21.2	0.87	0.77 – 0.97	<0.001	%80	%73
Weaning kortizolü	17.3	0.78	0.64 – 0.91	=0.001	%85	%61
Reentübasyon						
İlk kortizol	20.8	0.74	0.59 – 0.87	=0.006	%68	%58
Weaning kortizolü	17.8	0.87	0.76 – 0.97	<0.001	%86	%71
Son kortizol	15.9	0.90	0.82 – 0.99	<0.001	%82	%87
Mortalite						
İlk kortizol	20.7	0.77	0.63 – 0.91	=0.002	%83	%65
Weaning kortizolü	19.5	0.87	0.77 – 0.98	<0.001	%83	%87
Son kortizol	15.0	0.89	0.78 – 0.99	<0.001	%87	%87

* AUC: Eğri Altındaki Alan (Area Under the Curve)

** %95 CI: %95 Güven aralığı (confidence interval)



Şekil 7. Weaning kortizol değerinin mortaliteyi öngörmedeki performansını gösteren ROC eğrisi.



Şekil 8. Son kortizol değerinin mortaliteyi öngörmedeki performansını gösteren ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Altta yatan veya yeni ortaya çıkan akciğer hastalığı nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda weaning ve mekanik ventilasyon süreleri, weaninge başlama günü, reentübasyon durumları ile serum kortizol seviyesi arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda veya travma hastalarında en hafif derecedeki adrenal yetmezliğin bile tanı konulamadığı ya da tedavi edilmediği durumlarda mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Bu hastalarda adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi rutinde yapılmamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda serum kortizol düzeyinin başlangıçta ve daha sonra seri halinde ölçümünün hastaların weaning, reentübasyon sonucunu ve mortaliteyi öngörebileceğini düşündürmüştür.

Başlangıç kortizol düzeyleri weaninge başlama, weaning ve mekanik ventilasyon süreleri ile ilgili daha iyi fikir verirken, reentübasyon ve mortalite tahmininde weaning dönemi ve daha sonra bakılan kortizol düzeyleri daha yararlı bulunmuştur.

Huang ve ark.larının yaptığı çalışmada solunum yetmezliğinde olan hastalarda adrenal yetmezliğin tanınmasıyla stres dozunda verilecek kortikosteroid replasmanının weaning başarısını arttırdığı ve weaning süresini kısalttığı, adrenal yetmezliği olmayan grupta %88.4, adrenal yetmezliği olan ve steroid tedavisi alan grupta %91.4 ve adrenal yetmezliği olan ve plasebo alan grupta %68.6 oranında weaning başarısı olduğu görülmüştür. Serum kortizol düzeyi 25 µg/dl olan hastalar yeterli adrenal rezervi olan hastalar grubunda değerlendirilmiş ve hastaların weaning

kriterlerini karşıladıkları gün alınan serumlarında bakılan kortizol düzeyi ortalama 38.3 (20.8) µg/dl olarak saptanmıştır. Adrenal yetmezliği olan ve steroid tedavisi alan grupla (serum kortizol düzeyi ortalama 13.7 (6) µg/dl) yeterli adrenal rezervi olan grup weaning başarısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı, plasebo alan grupla (serum kortizol düzeyi ortalama 17 (5) µg/dl) bu iki grup karşılaştırıldığında ise aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (22). Literatürde yoğun bakım ünitesinde stres dozunda kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda weaning süresinin daha kısa olacağına dair bir çalışma daha bulunmamaktadır.

Adrenal yetmezlikte mortalitenin dağılımının bimodal olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda serum kortizol seviyesi 25 µg/dl'nin altında ve 45 µg/dl'nin üzerinde olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür (35). Laparotomi gibi cerrahi operasyonlarda dahi kortizolün diüurnal varyasyonu değişir ve kandaki konsantrasyonu artar. Kortizol seviyesi 24-48 saat içinde bazal seviyesine döner. Annane ve arkadaşları septik şok tablosundaki 189 hastada herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol düzeyini ortalama 34 µg/dl, yaşayan hastalarda 39 µg/dl, eksitus olan hastalarda ise 28 µg/dl olarak bildirmişlerdir (4). Buna karşın Schroeder ve arkadaşları kortizol düzeyini yaşayan hastalarda 10 µg/dl, eksitus olan hastalarda ise 17 µg/dl olarak bildirmişlerdir (49). Vermes ve ark.larının yaptığı bir çalışmada serum kortizol düzeyinin ciddi hastalık varlığında 50 µg/dl'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (52). Braams ve ark.larının rüptüre abdominal aorta nedeni ile takip ettikleri hastalarda yaptıkları çalışmada eksitus olan hastaların serum kortizol seviyeleri 37 µg/dl, yaşayan hastaların serum kortizol seviyeleri 24 µg/dl olarak

bulmuşlar ve yüksek kortizol seviyesini artmış mortalite ile ilişkilendirmişlerdir (8). Bizim çalışmamızda ise eksitus olan hastaların tüm dönemlerdeki ortalama serum kortizol düzeyleri yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında saptanan değerlerin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Weaning kortizol değeri <19.5 µg/dl'nin altında olan hastaların %87'sinin ve son dönemdeki serum kortizol düzeyi 16 µg/dl'nin altında olan hastaların %91'inin eksitus olduğu saptanmıştır.

Weaning başarısızlığını öngören birçok parametre üzerinde çalışılmış ve hipotiroidizm ve elektrolit denge bozuklukları gibi faktörlerin weaning üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise spot olarak bakılan serum kortizol düzeyinin yanı sıra tekrarlayan ölçümlerle hastaların adrenal fonksiyonlarını değerlendirmenin önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda başlangıç kortizol seviyesi 21 µg/dl'nin altında olan hastaların %70'inde weaninge geç başlandığı, %67'sinde weaning süresinin uzun olduğu, %73'ünde ise mekanik ventilasyon süresinin uzun olduğu, weaning kortizolü 17.8 µg/dl'nin altında olan hastaların %71'inin izleminde yeniden entübasyonun gerektiği görülmüştür.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda serum kortizol düzeyinin alt sınırı ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır. 10 µg/dl gibi düşük seviyeler bildirildiği gibi, 20 µg/dl gibi yüksek seviyelerden de bahsedilmektedir (8,24). Bizim çalışmamızda ise en düşük ortalama serum kortizol seviyesi eksitus olan hasta grubunda son dönemde bakılan ortalama serum kortizol seviyesinde (13.9 (3.2) µg/dl) saptanmıştır.

Gerek weaning başarısı gerekse serum kortizol düzeyleri yalnızca birbirinden değil yoğun bakım enfeksiyonları ve sepsisten de etkilenmektedir (20, 21).

Literatürde septik şok gelişen yoğun bakım hastalarında serum kortizol düzeyindeki değişiklikler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Zaloga'nın yaptığı bir çalışmada adrenal yetmezlik insidansının hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olarak arttığı ve septik şokta %25-40 oranında adrenal yetmezlik olduğu gösterilmiştir (53). Briegel ve ark.larının yaptığı bir başka çalışmada septik şoktaki hastalara hidrokortizon infüzyonu verilmiş ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunda erken rezolüsyon olduğu ve şokta geri dönüşün sağlandığı görülmüştür (9). Bunun yanı sıra sepsiste steroid kullanımına dair 1995 yılında yayınlanmış iki metaanalizde kortikosteroid kullanımının septik şokta fayda sağlamadığı gösterilmiştir (12, 28) .

Bizim çalışmamızda hastalara takip edildikleri dönem boyunca hastalıkları nedeni ile endikasyon konulduğu durumlarda steroid tedavisi verilmiştir. Weaning döneminde hastaların %30'u sepsis tanısı almıştır. Sepsisi olan hastaların ortalama serum kortizol seviyesi sepsis saptanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.

Ölçülen serum kortizol seviyesi altta yatan hastalığın ciddiyetinin bir yansıması veya hastanın durumundaki değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Her iki durumda da kortizol seviyesinde değişiklikler gözlenmektedir. Ciddi hastalık durumunda serum kortizol seviyesinin normalin çok üstünde seyrettiğini gösteren çalışmalar (31, 4, 52) olduğu gibi, tam tersi bulguların elde edildiği çalışmalarda mevcuttur (10, 49).

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttu. Bunlardan biri hasta sayımızın azlığıdır. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışma daha fazla bilgi verebilirdi. Bir diğeri ACTH stimülasyon testinin yapılmamış olması idi. Birçok çalışmada ve literatürde 25 µg/dl'nin üzerinde saptanan serum kortizol değerleri yeterli adrenal

fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Serum kortizol seviyesinin 25 µg/dl'nin altında olduğu durumlarda ise adrenal yetmezliğin ekarte edilmesi için ACTH stimülasyon testi yapılması önerilmektedir. ACTH stimülasyon testi ile oluşacak yanıt ile ilgili de çeşitli yorumlar bulunmaktadır. Yoğun bakım hastalarında ACTH stimülasyon testinden sonra serum kortizol seviyesinin 9 µg/dl'den daha az yükselmesi adrenal yetmezlik lehine değerlendirilmektedir (22). Fakat kronik adrenal yetmezlik tanısında kullanılan kısa ACTH stimülasyon testinin sonuçlarının yoğun bakım hastalarında yorumlamanın oldukça zor olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Manglik ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda sekonder adrenal yetmezlik insidansını belirlemek amaçlı yaptığı bir çalışmada hastaların %9'unun ACTH stimülasyon testine yanıt vermediği görülmüştür (34). Çoğu hastada ACTH sonrası kortizol düzeyi 18 µg/dl üzerine çıkarken, bazal kortizol seviyesi daha yüksek olan hastalarda bu artış beklenenin altında olabilir (50).

Üçüncü olarak çalışma süresince bazı hastaların steroid alması sonuçları etkilemiş olabilir. Hastalardan hiçbiri adrenal fonksiyonlarını baskılayacak düzeyde steroid almamakla beraber, aldıkları steroid kan kortizol düzeylerini etkilemiş olabilir. Bunun önüne geçmek için bazı hastalara deksametazon verilmişti. Ayrıca KOAH akut atak, septik şok gibi durumlarda steroid tedavisi endikasyonu olduğu için hiçbir hastaya steroid vermemek etik olmazdı. Ayrıca weaning döneminde hastalardan birçok kez kan alındığından ve analizlerde elde edilen değerlerin ortalaması alındığı için dışarıdan verilen steroidin çalışma sonuçlarını fazla etkilemediği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen, mekanik ventilasyon tedavisi almakta olan ve weaning (ayırma) aşamasına gelen hastalarda mekanik ventilasyon süresi, weaning süresi, weaninge başlama zamanı, reentübasyon durumu ve mortalitenin serum kortizol düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda bu dönemlerde rutin olarak adrenal fonksiyonların değerlendirmesi yapılmamaktadır. Bu çalışmada reentübasyon riski, mekanik ventilasyon süresi, weaning süresi, weaninge başlama zamanı ve hastaların mortaliteleri değerlendirildiğinde yeniden entübe edilmek durumunda kalınan, weaning ve mekanik ventilasyon süresi uzayan, weaninge geç başlanan ve eksitus olan hastaların ortalama serum kortizol seviyeleri reentübasyona gerek kalınmayan, başarılı weaning dönemi geçiren ve yoğun bakımdan taburcu olan hasta grupları ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Rutin olarak bu incelemelerin yapılması durumunda ise en hafif dereceli adrenal yetmezliğin dahi tanısı zamanında konulacak ve hastalar uzamış mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi gibi mortaliteyi ve maliyeti arttıran risk faktörlerinden uzaklaşacaklardır. Bu konuyla ilgili olarak literatürde sadece bir tane randomize, kontrollü çalışma bulunmaktadır (22). Yoğun bakım ünitesinde adrenal fonksiyonlar ve bunun mekanik ventilasyon ve weaning süresine olan etkileri ile ilgili daha geniş çaplı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. ÖZET

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen, mekanik ventilasyon tedavisi almakta olan ve weaning (ayırma) aşamasına gelen hastalarda weaninge başlama zamanı, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, reentübasyon durumu ve mortalitenin serum kortizol düzeyi ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Adrenal fonksiyonların yeterli olmadığı durumlarda bu faktörlerin olumsuz yönde etkilendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada hastaların weaninge başlama zamanı, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, reentübasyon durumu ve mortaliteleri ile üç ayrı dönemdeki serum kortizol düzeyi ile arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bu amaçla yoğun bakım ünitesinde takip edilen yaş ortalaması 73 (11) olan 21 kadın ve 25 erkek toplam 46 hasta çalışmaya alındı. Hastaların başlangıç, weaning ve son dönemlerindeki ortalama serum kortizol düzeyleri mortalite ve reentübasyon durumları, mekanik ventilasyon ve weaning süreleri ve weaninge başlama günlerine göre beş ayrı grupta değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi, Pearson ve Spearman korelasyon testi, Ki Kare testi, ROC curve analizi ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapıldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde bakılan başlangıç serum kortizol seviyeleri ortalama 22.2 (4.5) µg/dl olarak bulundu. Bazal kortizol seviyesi ile weaninge başlama günü, weaning süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve yatış APACHE II skorları arasında orta derecede ve anlamlı korelasyon bulundu.

Başlangıç ve weaning dönemindeki ortalama serum kortizol düzeylerinin mekanik ventilasyon ve weaning süresi daha kısa olan, weaninge daha erken başlanan, reentübasyon gerekmeyen ve taburcu olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Weaning ve son dönem kortizol düzeyleri ise mortalite ve reentübasyonu daha iyi tahmin etti.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi ile adrenal yetmezlik tanısı zamanında konulacak ve bu sayede hastalar uzamış mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi gibi mortaliteyi ve maliyeti arttıran risk faktörlerinden uzaklaşacaklardır. Bu konu ile ilgili daha geniş çaplı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ABSTRACT

The relationship between serum cortisol levels and starting time of weaning, duration of weaning period and mechanical ventilation, reintubation and mortality is not known exactly. In case of adrenal insufficiency these factors are affected negatively. In this study, we examined the relationship between serum cortisol levels in three different time period (beginning, weaning and the last serum cortisol levels) and starting time of weaning, the duration of weaning period and mechanical ventilation, reintubation and mortality.

For this purpose forty six patients (21 women and 25 men) were enrolled whose median age was 73 (11). Beginning, weaning and the last serum cortisol levels of these patients were analyzed according to 5 groups defined according to the starting time of weaning, duration of weaning period and mechanical ventilation, reintubation and mortality. Mann-Whitney U test, Pearson and Spearman correlation tests, Chi square test, ROC curve analysis and repeated measures test were used for the statistical analysis.

The median value of the beginning serum cortisol levels was 22.2 (4.5) $\mu\text{g/dl}$. There was a moderate degree of correlation between the beginning serum cortisol levels and the starting time of weaning, duration of weaning period and mechanical ventilation, length of intensive care unit stay and APACHE II scores.

The beginning and the weaning serum cortisol levels were higher in patients with shorter weaning and ventilation period, and the patients in whom the weaning

started earlier and reintubation not required and the patients that were discharged. Weaning and the last serum cortisol levels predicted the mortality and the reintubation risks better than the beginning serum cortisol levels.

Early identification of adrenal insufficiency in critically ill patients can improve the chances of shorter period of weaning and mechanical ventilation and shorter length of stay in the intensive care unit and hospital. A comparative, randomized study design to confirm these results is needed.

KAYNAKLAR

1. Alia I, Esteban A. Weaning from Mechanical Ventilation. Crit Care 4: 72-80, 2000.
2. American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 153:1711-1725, 1995.
3. Annane D. Corticosteroids for septic shock. Crit Care Med 29 (Suppl):117-120, 2001.
4. Annane D, Sebille V, Troche G et. al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 283:1038-1045, 2000.
5. Beishuizen A, Thijs LG, Verries I. Patterns of corticosteroid binding globulin and free cortisol index during septic shock and multi trauma. Intensive Care Medicine 27:1584-1591, 2001.
6. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supra physiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 26:645-650, 1998.
7. Borst CG, Michenfelder HJ, O'Brien JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. N Engl J Med 306:1462-1464, 1982.
8. Braams R, Koppeschaar HPF, van de Pavoordt HDWM, van Vroonhoven TJMV. Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta. Intensive Care Med 4:35-41, 1998.

9. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K. Stress Doses of Hydrocortizone Reverse Hyperdynamic Septic Shock: A Prospective, randomized, double blind, single-center study. *Crit Care Med* 27 (4):723-32, 1999.
10. Briegel J, Scheelling G, Haller M et. al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after recovery. *Intensive Care Medicine* 22:894-899, 1996.
11. Chernow B, Alexander HB, Srialridge BC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 147:1273-1278, 1987.
12. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King DBM, Lansang MA, Fisher CJ. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430-1439, 1995.
13. DeBacker D, El Haddad P, Preiser C, Vincent L. Hemodynamic responses to successful weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery. *Intensive Care Med* 26: 1201-1206, 2000.
14. Dorin RI, Qualls RC, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 139:194-204, 2003.
15. Drucker D, Schandling M. Variable adrenokortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 13:477-479, 1985.
16. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 113:1542-1548, 1998.

17. Ely WE, Bennett PA, Bowton DL, Murphy SM, Florance MA, Haponik EF. Large Scale Implementation of a Respiratory Therapist-driven Protocol for Ventilator Weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 439-446, 1999.
18. Esteban A, Alia I, Ibanez J et al. Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals; the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 106:1188-1193, 1994.
19. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis* 143:19-24, 1991.
20. Gursel G, Demir N. Incidence and risk factors for the development of acute renal failure in patients with ventilator associated pneumonia. *Nephrology (Carlton)* 11(3):159-164, 2006.
21. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration* 73(4):503-508, 2006.
22. Huang CJ, Lin HC. Association between adrenal insufficiency and ventilatory weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 173:276-280, 2006.
23. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 120:1262-1270, 2001.
24. Knowlton AL. Adrenal insufficiency in the intensive care setting. *J Intensive Care Med* 4:35-41, 1989.
25. Kollef MH. Antimicrobial therapy of ventilator associated pneumonia. How to select an appropriate drug regimen. *Chest* 115:8-13, 1999.

- 26.Koloğlu S. Adrenal Glandlar. In: Koloğlu S; ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: Medikal Network (1. baskı); 1996. S:533-573.
- 27.Krieger BP, Isber J, Breitenbucher A, Throop G, Ershowsky P. Serial measurements of the rapid - shallow - breathing index as a predictor of weaning outcome in the elderly medical patients. Chest 112:1029-1034, 1997.
- 28.Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med 23:1294-1303, 1995.
- 29.Lermitte J, Garfield M. Weaning from mechanical ventilation. British Journal of Anaesthesia 5:113-117, 2005.
- 30.Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, Rosenzweig R, Gutmann L, Safar M, Acar J. Nosocomial acquisition of multi resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 20:790-796, 1995.
- 31.Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end expiratory pressure. JAMA 252: 807-811, 1984.
- 32.MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, et al. Evidence Based Guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. Chest 120: 375S-395S, 2001.
- 33.Mancebo J. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J 9: 1923-1931, 1996.
- 34.Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis. Crit Care Med 31:1668-1675, 2003.
- 35.Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: A New Look to an old Problem. Chest 122:1784-1796, 2002.

36. Marx C, Höffken G. The role of hypothalamic – pituitary – adrenal axis in severe sepsis and critical illness. In: Vincent JL (Ed). 2004 Year Book of The Intensive Care and Emergency Medicine. Springer; 2004. S:105-113.
37. Meade M, Guyatt G, Cook D, et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. Chest 120: 400S-424S, 2001.
38. Melby JC, Spink WW. Comparative studies of adrenal cortisol function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with septic shock due to infection. J Clin Invest 37:1791-1798, 1958.
39. Members of the American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-874, 1992.
40. Metintaş M. Mekanik Ventilatörden Ayırma. In: Uçgun İ (ed). Solunum Desteği Gereken Hastalarda Mekanik Ventilasyon Uygulamaları. ASD Toraks Yayınları, Eskişehir (kitap no 4); 2005. S:88-113.
41. Naughton MT, Rahman A, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. Circulation 91: 1725-1731, 1995.
42. Pierson DJ. Invasive Mechanical Ventilation. In: Albert RK, Spiro SG, Jett J; eds. Clinical Respiratory Medicine. St. Louis Mosby, 2004. S:189-211.
43. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator associated pneumonia across four treatment sites. Am J Respir Crit Care Med 160: 608-613, 1999.

44. Richard C, Teboul JL. Weaning failure from cardiovascular origin. *Intensive Care Med* 31: 1605-1607, 2005.
45. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 23: 78-83, 1995.
46. Rydvall A, Brandström AK, Banga R, Asplund K, Backlund U, Stegmayr BG. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 26:545-551, 2000.
47. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nunez ML, Niderman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator associated pneumonia. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371-376, 1998.
48. Schein RMH, Sprung CL, Mareial E. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 18:259-263, 1990.
49. Scroeder S, Wichers M, Klingrudker D et. al. The hypothalamic – pituitary – adrenal axis of patients with severe sepsis altered response to corticotropin releasing hormone. *Crit Care Med* 29:310-316, 2001.
50. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1520-1523, 2001.
51. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1498-1505, 1998.
52. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of

endothelin and atrial natriuretic hormone. J Clin Endocrinol Metab 80:1238-1242, 1995.

53. Zaloga GP. Sepsis Induced Adrenal Deficiency Syndrome. Crit Care Med 29 (3):668-690, 2001.