

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPOTALAMO-
HİPOFİZER-ADRENAL AKS VE TİROİD
FONKSİYONLARININ HASTALIK PROGRESYONU İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Oktay BULUT**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ramazan ULU**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ramazan ULU _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan ULU'ya ve çalışmama katkılarından dolayı Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, iş yoğunluğunu ve sıkıntısını paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarımıza,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen aileme, eşime ve varlığına her zaman şükrettiğim oğlum Taha BULUT'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Kritik hastalık hipotalamus-hipofiz-periferel hormon akslarında önemli değişimlerle karakterizedir. Kritik hastalığın akut fazında vücuda maliyeti yüksek olan anabolik süreçler ertelenir ve hızlı gelişen nöroendokrin değişimler insan vücudunu katabolik bir sürece sokar. Kritik hastalığın ortaya çıkışından saatler veya günler sonra görülen hormonal değişimler sıklıkla organizma tarafından seçilmiş ve sağ kalım için yararlıdır, ancak kritik hastalığın uzaması durumunda ortaya çıkan endokrin değişimler zararlı olabilir ve iyileşmeyi yavaşlatabilir. Bu çalışmanın amacı kritik hastalığın kronik fazındaki hormon seviyelerinin incelenmesi, hormon seviyelerinin hastalık şiddet göstergeleri ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi dahili yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen ardışık 50 hasta ve endokrinoloji polikliniğine başvuran 50 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirildi. Yoğun bakımdaki hastalarda, luteinize edici hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), total testosteron, estradiol, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin seviyeleri 1. ve 8. günlerde değerlendirildi. Kontrol grubunda sadece başlangıçta değerlendirme yapıldı. Hastalık şiddeti acute physiology and chronic health evaluation ii (APACHE-II) ve sequential organ failure assessment (SOFA) ölçekleri ile değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması $74,7 \pm 13,7$ yıl, kontrol grubunun $70,8 \pm 8,0$ yılı. Hastaların %48'i erkek, %52'si kadındı, kontrol grubunun ise %46'sı erkek, %54'ü kadındı. Hasta ve kontrol grubu yaş ($p=0,089$) ve cinsiyet ($p=0,841$) açısından benzerdi. Birinci günde, hastaların LH ($p<0,001$), FSH ($p<0,001$), total testosteron ($p<0,001$), TSH ($p=0,005$) seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük, estradiol ($p<0,001$), fT4 ($p=0,046$), kortizol ($p=0,014$) ve prolaktin seviyeleri ($p <0,001$) daha yüksekti. Sekizinci günde, hasta grubunda LH ($p<0,001$), FSH ($p<0,001$), total testosteron ($p=0,005$) seviyeleri kontrollere kıyasla daha düşük, estradiol ($p<0,001$), fT4 ($p=0,046$), kortizol ($p=0,014$) ve prolaktin seviyeleri ($p<0,001$) daha yüksekti. Hastalarda TSH ($p=0,018$) ve ACTH ($p=0,005$) seviyeleri sekizinci günde, birinci güne kıyasla artış gösterirken, kortizol ($p<0,001$) seviyeleri azalma göstermişti. ACTH ($p=0,043$) ve kortizol ($p<0,001$) seviyeleri birinci ve sekizinci günde APACHE-II skoruyla pozitif yönde koreleydi. Ek olarak, sekizinci günde estradiol seviyeleri APACHE-II ve SOFA skorlarıyla pozitif yönde koreleydi.

Dahili yoğun bakım hastalarında, kritik hastalığın hem akut hem de kronik döneminde hipotalamus-hipofiz-periferel hormon aksında önemli değışimler olduğu izlendi. Bu değışimlerin bilinmesi hastaların bakımına ve prognozuna katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Dahili yoğun bakım, Hipotalamus-hipofiz-periferik, Adrenal, Tiroid, Kronik faz.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND THYROID FUNCTIONS WITH DISEASE PROGRESSION IN INTENSIVE CARE PATIENTS

Critical illness is hallmarked by major changes in all hypothalamic–pituitary–peripheral hormonal axes. In the acute phase of critical illness, rapid neuroendocrine changes try to direct the human body toward a catabolic state to ensure provision of elementary energy sources, whereas costly anabolic processes are postponed. Whereas the alterations in hormonal levels during the first hours and days after the onset of critical illness are selected and are likely beneficial for survival, endocrine changes in prolonged critically ill patients could be harmful and may hamper recovery. The aim of our study is to determine the hormone levels in the chronic period of critical illness, and to evaluate the relationship between hormone levels and disease severity indicators.

Our study was carried out with 50 consecutive patients who were treated at the medical intensive care unit of Firat University Faculty of Medicine and 50 healthy controls applied to Firat University endocrinology polyclinics. Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), total testosterone, estradiol, thyroid stimulating Hormone (TSH), free thyroxine (fT4), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol and prolactin levels were evaluated on the 1st and 8th days of ICU stay in all patients. These hormone levels were evaluated only at baseline in the control group. Illness severity is assessed with acute physiology and chronic health evaluation ii (APACHE-II) and sequential organ failure assessment score (SOFA).

The mean age of the patients was 74.7 ± 13.7 years, and the control group was 70.8 ± 8.0 years. 48% of the patients were male and 52% were female, while the control group was 46% male and 54% female. The patient and control groups were similar in age ($p = 0.089$) and sex ($p = 0.841$). On the 1st day, LH ($p < 0.001$), FSH ($p < 0.001$), total testosterone ($p < 0.001$), TSH ($p = 0.005$) levels were lower and estradiol ($p < 0.001$), fT4 ($p = 0.046$), cortisol ($p = 0.014$) and prolactin levels ($p < 0.001$) were higher in the patient group compared to the control group. On the 8th day, LH ($p < 0.001$), FSH ($p < 0.001$), total testosterone ($p = 0.005$) levels were lower and estradiol ($p < 0.001$), fT4 ($p = 0.046$), cortisol ($p = 0.014$) and prolactin levels ($p < 0.001$) were higher in the patient group compared to the control group. In patients, TSH ($p = 0.018$)

and ACTH ($p=0.005$) levels increased and cortisol ($p<0.001$) levels decreased on day 8, compared to day 1. ACTH ($p=0.043$) and cortisol ($p<0.001$) levels correlated positively with APACHE-II on the first and 8th day in patients. Moreover, the estradiol levels on the 8th day were positively correlated with APACHE-II and SOFA scores.

In medical intensive care patients, there are significant changes in the hypothalamus-pituitary-peripheral hormone axis both in acute and chronic phases of critical illness. The awareness of these changes may contribute to patient care and prognosis.

Key words: Medical critical care, Hypothalamus-pituitary-peripheral, Adrenal, Thyroid, Chronic phase.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.1.1. Fiziksel alan	3
1.1.1.2. Destek ve takip teknolojileri	4
1.1.1.3. İnsan kaynakları	4
1.1.1.4. Yoğun bakım hizmetleri	4
1.1.1.5. Araştırma, eğitim ve kalite iyileştirme	5
1.1.2. Yoğun Bakımların Sınıflandırılması	5
1.1.2.1. Birinci basamak yoğun bakım	5
1.1.2.2. İkinci basamak yoğun bakım	6
1.1.2.3. Üçüncü basamak yoğun bakım	6
1.1.3. Yoğun Bakım Hastalarında Endokrin Değişimler	7
1.1.3.1. Somatotropik aksta izlenen değişimler	8
1.1.3.1.1. Sağlıklı bireyler	8
1.1.3.1.2. Kritik hastalar	9
1.1.3.2. Tiroid hormon aksında izlenen değişimler	10
1.1.3.2.1. Sağlıklı bireyler	10
1.1.3.2.2. Kritik hastalar	11
1.1.3.3. Adrenal aksta izlenen değişimler	12
1.1.3.3.1. Sağlıklı bireyler	12
1.1.3.3.2. Kritik hastalar	13
1.1.3.4. Laktotropik aksta izlenen değişimler	16
1.1.3.4.1. Sağlıklı bireyler	16

1.1.3.4.2. Kritik hastalar	16
1.1.3.5. Gonadal aksta izlenen değişimler	17
1.1.3.5.1. Sağlıklı bireyler	17
1.1.3.5.2. Kritik hastalar	17
1.1.4. Yoğun Bakım Hastalarının Takibi Ve Skorlama Sistemleri	18
1.1.4.1. APACHE skorlaması	18
1.1.4.2. SAPS skoru	19
1.1.4.3. MPM skorlaması	19
1.1.4.4. MODS skorlaması	19
1.1.4.5. SOFA	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. Etik Kurul Onayı	21
2.2. Hastaların Seçilmesi	21
2.3. Dahil Edilme Kriterleri	21
2.4. Dışlama Kriterleri	21
2.5. Çalışma Protokolü	22
2.6. Değerlendirme Yöntemleri	22
2.6.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)	22
2.6.2. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)	23
2.7. İstatistiksel Analiz	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesi hakkındaki tanımlamalar	3
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler	24
Tablo 3. Birinci günde, hasta ve kontrol grubunda hormonların dağılımı ve analizi	25
Tablo 4. Sekizinci günde hastaların hormon seviyesinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	26
Tablo 5. Hastalarda hormon seviyelerinin değişimi	27
Tablo 6. Kaybedilen hastaların sağ kalanlarla birinci gün hormon seviyeleri açısından karşılaştırılması	27
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda 1.gün hormon seviyelerinin yaş ile korelasyonu	28
Tablo 8. Hastalarda 1.gün ve 8.gün hormon seviyelerinin APACHE skorları ile korelasyonu	29
Tablo 9. Hastalarda 1.gün ve 8.gün hormon seviyelerinin SOFA skorları ile korelasyonu	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kritik hastalık sırasında GH değişimi	9
Şekil 2. Kritik hastalık sırasında TSH değişimi	12
Şekil 3. Kritik hastalık sırasında ACTH ve kortizol değişimi	14



KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
APACHE-II	: Acute physiology and chronic health evaluation ii
CBG	: Kortizol binding globülin
CIRCI	: Kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetersizliği
DA	: Dopamin
FSH	: Folikül stimulan hormon
ft3	: Serbest triiodotironin
ft4	: Serbest tiroksin
GH	: Growth hormon
GHRH	: Growth hormon releasing hormon
GHRP	: GH sekretagogları
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
LH	: Luteinize edici hormon
MC2R	: Melanokortin-2 reseptörü
MPM	: Mortality Probability Model
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Score
NEMS	: Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score
NTI	: Tiroidal olmayan hastalık
POMC	: Pro-opiomelanokortin
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score
SOFA	: Sequential organ failure assessment
THR	: Tiroid hormon reseptörleri
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Kritik hastalık yaşamı tehdit edici, vital organ fonksiyonlarının desteklenmesini gerektiren, aksi takdirde mortal seyredebilen hastalıkları ve durumları tanımlamaktadır. Multiple travma, komplike cerrahiler ve ciddi tıbbi hastalıklarla oluşabilmektedir. Fiziksel stresin nihai formu olan kritik hastalıklarda hızlı biyolojik yanıtların daha büyük olması beklenmektedir. Hızlı stres yanıtı birçok endokrin adaptasyonun eş zamanlı ve uyumlu çalışması ile gereken enerjinin sağlanması veya “savaş veya kaç” yanıtının oluşturulması sağlanmaktadır (1).

Mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri gibi modern sağlık hizmetleri sayesinde günümüzde yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmı hastalığın akut fazından sağ çıkmaktadır. Ancak bir kısmı birkaç gün içerisinde iyileşemeyip hastalığın “kronik kritik hastalık” şeklinde isimlendirilen bir fazına girmektedir. Yoğun bakım hastalarında kronik faz 8-10 gün sonra başlamaktadır (2, 3). Kronik fazda hastaların kabulü sırasındaki hastalık şiddetinin artık mortalite üzerindeki belirleyiciliği azalmıştır. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %5-30’unun kronik faza ilerlediği ifade edilmektedir (4).

Yoğun bakım ünitesine kabul nedeninden bağımsız şekilde, kritik hastalık sonrasında hormonal stres hastalığın süre ve seyriyle ilişkili şekilde bi-fazik bir patern göstermektedir. Akut faz olarak da isimlendirilen ilk faz dakikalar veya saatler içerisinde başlamaktadır ve pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı, sensoryal nöronların aşırı aktivasyonu, katekolaminlerin salınımı ile “kaç ya da savaş” yanıtı oluşturulmaktadır. Hastalıkla ilişkili iştahın azalması ve akut fazda izlenen hormonal değişiklikler organizmayı yeterli düzeyde enerjinin sağlanması ve kritik durumdan sağ çıkmak için katabolik bir duruma sokmaktadır (4).

Yoğun bakım hastalarında ve kritik hastalık durumunda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA), hipotalamus-hipofiz-tiroid ve gonadal aksta değişimler izlenmektedir. HPA aksının akut strese karşı yanıtı, kritik hastalık sırasındaki homeostasisin korunması ve adaptasyon için gereklidir. Bu nedenle kritik hastalığın akut fazında hipotalamus-hipofiz-tiroid ve gonadal aksta izlenen değişimlere müdahale edilmemesi önerilmektedir (5). Akut fazda serum kortizol seviyeleri HPA aksının aktive olması nedeniyle artış göstermektedir. Ancak kritik hastalık uzadığında, kronik faza girildiğinde HPA aks fonksiyonları baskılanmaktadır. Ancak serum kortizol seviyeleri dolaşımdaki immün mediatörler ve sitokinler sayesinde hala yüksek

seyredebilmektedir. ACTH seviyelerinin ise kronik fazda baskılandığı görülmüştür. Hormon seviyelerindeki değişimler sadece kortizol seviyelerinde değil, gonadal hormonlar, tiroid hormonları ve prolaktin seviyelerinde de izlenmektedir (6).

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında kronik dönemde HPA aks hormonlarını ve tiroid hormonlarının seviyelerini incelemek, kronik dönemdeki hormon seviyelerinin akut dönemdeki hormon seviyeleriyle karşılaştırmak, hormon seviyeleri ile hastalık şiddeti ve prognoz göstergesi olan skorlama sistemlerinin ilişkisini inceleme amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Yoğun bakım akut ve yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu açısından riskli olan hastaların kapsamlı bakımının yapılabilirdiği, multidisipliner ve disiplinler arası özellikte bir bakım şeklinde tanımlanmaktadır. Yoğun bakım organ disfonksiyonunu önleyecek, akciğer, kardiyovasküler sistem ve böbrekler gibi sistemleri destekleyecek teknolojik ekipmanları içermektedir. Yoğun bakımın primer amacı altta yatan hastalığın tedavisi sırasında hastanın daha fazla fizyolojik bozulmasına engel olmaktır. Bazı ülkelerde yoğun bakım ayrı bir uzmanlık alanıdır, tıp fakültesinden sonra yoğun bakım uzmanlık alanı olan ülkeler mevcuttur. Ancak sıklıkla yoğun bakımlar, anestezi, cerrahi, göğüs hastalıkları, acil tıp, iç hastalıkları ve çocuk sağlığı hastalıkları gibi uzmanlık alanlarının yan dalı şeklindedir (7).

Yoğun bakım sadece klinik bir uzmanlık alanı olmayıp, birçok uzmanlık alanını ve hekim, hemşire, solunum terapisti, fizyoterapist, farmakolog, mikrobiyolog ve sosyal hizmet uzmanı gibi birçok sağlık profesyoneli içerisine alan multidisipliner bir ekip tarafından verilen hizmeti tanımlamaktadır (7). Yoğun bakım yatağı tanımı dünya genelinde farklılık göstermektedir. Yoğun bakım yatağı tanımı halk sağlığı öncelikleri, yasal gereksinimler ve ekonomik faktörlere göre belirlenmektedir. Yoğun bakımı ve yoğun bakım yatağı hakkındaki tanımlamalar Tablo 1’de ifade edilmiştir.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesi hakkındaki tanımlamalar

Organizasyon/yazar	Yıl	Tanım
Yoğun bakım Topluluğu (İngiltere)	2013	Yaşamı tehdit edici hastalığı olan hastaların tedavi edildiği, takip edildiği, hastanenin ayrı, bağımsız bir alanıdır, personelleri ve donanımları özelleşmiştir.
Smith ve Nielsen (8)	1999	Normal servislerden daha detaylı ve yoğun tedavi uygulanabilen, potansiyel olarak iyileşebilir durumları olan hastalara özgü servis
“Society of Critical Care Medicine” (9)	1999	Teknik ve/veya yapay yaşam desteği gereken, fizyolojik olarak ciddi şekilde instabil hastaların bakımının ve takibinin yapıldığı servisler. Yoğun bakım ünitesindeki bakım derecesi normal servislerden ve ara bakım servislerinden daha yüksektir.
Haupt ve arkadaşları (10)	2003	Kritik hastalarda optimal bakımı sağlayabilecek servis ve personeli sağlayan üniteler
Valentin and Ferdinande (11)	2011	Yoğun bakım üniteleri aynı hastane içerisinde farklı branşların koopere şekilde çalıştığı birim

Yoğun bakım ünitelerinin global tanımı yapılacaksa, bu tanım sağlık sistemindeki en hasta insanların bakım kapasitesindeki uluslararası farklılıkları ve değişiklikleri dikkate almalıdır. Yoğun bakımı oluşturan unsurların tanımında ve sınıflandırılmasında, mevcut sağlık sistemlerinin gerçeklikleri ve kaynaklara ulaşılabilirlik önemlidir. Tedavinin yoğun bakım şeklinde sınıflandırılmasında ve bu bakımın rutin klinik bakımından ayrılmasında beş özellik ön plana çıkmaktadır: Fiziksel alan, destek ve takip teknolojileri, insan kaynakları, sağlanan yoğun bakım desteği, araştırma, eğitim ve kalite iyileştirme (7).

1.1.1.1. Fiziksel alan

Yoğun bakım giderek yoğun bakım ünitesinin fiziksel sınırları dışında sunulsa da, yoğun bakımın tanımı için ağır hastaların tedavi edilebileceği bir hastane veya sağlık merkezinde coğrafi bir alana sahip olması anahtar öneme sahiptir. Yoğun bakımların ayrı fiziksel bir alana sahip olması sağlık teknolojilerinin ve uzmanlıkların konsantre ve etkili şekilde sunulmasını ve tüm hastaların maksimum faydalanmasını sağlamaktadır (12, 13).

1.1.1.2. Destek ve takip teknolojileri

Yoğun bakımları normal hastane servislerinden ayıran en önemli özellik hastaların fizyolojik bakımlarının sürekli izlenebilmesini sağlamasıdır. Bu izlem non-invazif (transkutanöz oksijen saturasyonu, kalp hızının takibi, kan basıncı, elektroensefalogram vb) veya invazif (hemodinamik görüntüleme, intrakraniyal basıncın takibi vb.) özellikte olabilir. Yoğun bakımlarda bulunan respiratuvar destek maske veya yüksek akımlı oksijen sistemleriyle sağlanan oksijen desteğinden, mekanik ventilasyona ve hatta bazı yoğun bakımlarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna kadar değişebilmektedir. Hemodinamik destek büyük oranda farmakolojik olup, hemodinamik parametrelerin sürekli takiplerinden elde edilen verilere göre ayarlanmaktadır. Ek olarak sürekli veya aralıklı renal replasman tedavisi şeklinde renal destek yoğun bakımlarda sıkça uygulanmaktadır (7).

1.1.1.3. İnsan kaynakları

Yoğun bakım sağlayan klinik takım özelleşmiştir ve birçok profesyonelden oluşmaktadır. Takım üyeleri arasında daha yoğun ve yakın bir ilişki gerekmektedir. Hekimler ve hemşireler haricinde, yoğun bakım personeli içerisinde mekanik ventilatörden sorumlu olan solunum terapisti, mobilite ve rehabilitasyonla ilgilenen fizyoterapistler, kompleks hasta popülasyonlarında enteral veya parenteral beslenme hakkında eğitimi olan diyetisyenler, ilaç etkileşimlerini iyi bilen ve yoğun bakım hastalarında optimal ilaç dozlarını bilen farmakologlar hem hastanın hem de ailesinin ihtiyaçlarını destekleyecek sosyal hizmet uzmanı yer almaktadır. Hastaların durumunun ağırlığı, durumunun hızlı değişmesi nedeniyle hızlı karar verilebilmesi için sağlık personelinin sürekli hazır bulunması gerekmektedir (7).

1.1.1.4. Yoğun bakım hizmetleri

Yoğun bakımlar hastanenin sağlayabileceği en ileri imkanları kullanarak, akut olarak stabil olmayan hastaların değerlendirilmesi, destek ve resüsitasyonunu sağlamaktadır. Aynı zamanda yoğun bakım servisleri olmayan daha küçük hastanelerin nörolojik bakım, ileri travma bakımı, kompleks respiratuvar destek gibi nedenlerle sevk merkezi olarak da çalışabilirler (7).

1.1.1.5. Araştırma, eğitim ve kalite iyileştirme

Sağlık sisteminin diğer özel komponentlerinde olduğu gibi yoğun bakım üniteleri, sağlık bakımıyla ilişkili kısıtlılıkları geliştirmek ve en iyi bakım için gereken bilginin güncellenmesi sorumluluğuna sahiptir. Aynı zamanda, özellikle eğitim ve araştırma alanlarında bilgileri paylaşma sorumluluğuna da sahiptir (7).

1.1.2. Yoğun Bakımların Sınıflandırılması

Akut ve ağır hastalara uzman ve mükemmel bakımı sağlama potansiyelini yansıtabilecek çeşitli parametrelere göre yoğun bakımlar sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada başlıca 12 parametre kullanılmaktadır (7):

1. Nitelikli tıbbi personel varlığı
2. Nitelikli hemşirelerin varlığı
3. Solunum terapisti, fizyoterapist, farmakolog, diyetisyen gibi diğer tıbbi personellerin varlığı
4. Akut hastaları takip etme kapasitesi
5. Organ yetmezliklerinin desteklenmesindeki kaynaklar
6. Fiziksel alanın dizaynı ve yapısı
7. Hastaların taburcu edildiği servisler, acil servis gibi diğer servislerle yoğun bakımın entegrasyonu
8. Personel için resmi eğitim ve mesleki gelişim hizmetlerinin varlığı
9. Kendini işine adanmış personelin varlığı ve uzman personelin eğitimi için merkezi rol üstlenmesi
10. Araştırma ve kalite geliştirme faaliyetleri için kapasite
11. Hastane, toplum ve ülke için sevk merkezi şeklinde hareket etme
12. Doğal, insan kaynaklı veya pandemik salgınlara yanıt olarak hizmetlerini ölçeklendirebilme becerisi

Çoğu otorite yoğun bakımları bu maddelere göre üç kategoride değerlendirmektedir: Primer (birinci), sekonder (ikinci), tersiyer (üçüncü basamak).

1.1.2.1. Birinci basamak yoğun bakım

Yoğun bakımın en temel formu olan birinci basamak yoğun bakım ünitelerindeki hekimlerin yoğun bakım hakkında tecrübesi olmasına rağmen, resmi eğitimleri bulunmamaktadır. Hekimler sıklıkla gündüz ulaşılabilir durumdadır. Hemşirelerin yoğun bakımı tecrübesi vardır, ancak sınırlıdır, hemşire/hasta oranı

normal servislerden daha yüksektir. Diğer uzmanlık alanları hastanenin içerisinde mevcuttur, ancak yoğun bakım takımının bir parçası değildir. Vital bulgular non-invazif yollarla takip edilir. Organ desteği maske ile oksijen desteği, non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon ve kısa süreli mekanik ventilasyonla sınırlıdır. Birinci basamak yoğun bakım hastane içerisinde mutlaka ayrı bir alana sahiptir. Resmi bir sosyal yardım hizmeti yoktur ve personel için eğitim faaliyetleri düzensizdir; resmi bir eğitim programı mevcut değildir. Temel bir kalite geliştirme programına sahiptir (7).

1.1.2.2. İkinci basamak yoğun bakım

İkinci basamak yoğun bakım personelleri cerrahi, anestezi, pediatri, acil tıp ve diğer disiplinler içerisinde özel eğitimlere sahiptir. Resmi yoğun bakım eğitimleri mevcuttur. Gün sırasında personel her zaman hazır durumdadır, hafta sonu ve akşam ise telefonla ulaşılabilir. Hemşirelik bakımı, yoğun bakımda bazı özel niteliklere sahip hemşireler tarafından 24 saat verilmektedir. Hemşire/hasta oranı en az 1: 3 olan ikinci basamak yoğun bakımların bu oranı hastanenin diğer servislerinden daha yüksektir. Vital bulguların sürekli monitörizasyonu mümkündür, kan basıncı, santral venöz basınç, trankutanöz oksijen saturasyonunun sürekli, invazif veya non-invazif monitörizasyonu mümkündür. Kan gazı analizi hemen yapılabilir, organ destek modaliteleri içerisinde endotrakeal entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon, vazoaktif ilaçların kullanımı, renal replasman tedavisi yer almaktadır. İkinci basamak yoğun bakımların resmi bir kalite programı ve eğitim programları bulunmaktadır. Lokal hastaneler için sevk merkezi olarak görev yapabilirler (7).

1.1.2.3. Üçüncü basamak yoğun bakım

Üçüncü basamak yoğun bakımlar kritik hastalara en gelişmiş teknolojileri sunar. Uzmanlık eğitimi yoğun bakım olan hekimler veya başka bir ihtisastan olup yoğun bakım eğitimi almış hekimler tarafından idare edilir. 24 saat hastalar gözlem altındadır. Hemşirelerin özel yoğun bakım eğitimleri bulunmaktadır. Hemşire/hasta oranı 1: 1 veya 1: 2'dir. Solunum terapisti, fizyoterapist, farmakolog, mikrobiyolog gibi personeller hastaların bakımına katkı sağlar. Multidisipliner hasta vizitleri yapılmaktadır. İnvazif mekanik ventilasyon, invazif hemodinamik monitörizasyon ve destek, renal replasman tedavisi gibi yoğun bakım monitörizasyonu ve desteği tam anlamıyla yapılır. Üçüncü basamak yoğun bakımlar öğrencilerin eğitim gördükleri

alanlar arasındadır, ayrıca, kalite geliştirme faaliyetlerine ve klinik araştırmalara aktif olarak katılmaktadır. Sevk merkezi olarak çalışmasının yanında, pandemi ve diğer acil durumlara yanıt verebilecek planlara sahiptir. Temas veya damlacık izolasyonu gereken hastalara için özel odalara sahiptir. Acil servis veya yatan hasta servislerindeki hastalara destek sağlayabilecek bütünlüktedir (7).

1.1.3. Yoğun Bakım Hastalarında Endokrin Değişimler

Kritik hastalık vital organ desteği gerektiren akut, yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Major travma, büyük cerrahi, yanık ve ciddi tıbbi hastalıklarla ortaya çıkabilir. Kritik hastalıkların en belirgin özelliği homeostasis şeklinde bilinen kompleks dinamik dengenin yeniden sağlanması için çok sayıda fizyolojik sürecin devreye girmesidir. “Stres yanıtı” diye de isimlendirilen bu durum, sağkalımın sağlanması, kritik hastalığın akut fazının aşılması ve yeterli enerjinin sağlanması amacıyla çok sayıda sık kontrol altında olan nöral ve endokrin adaptasyonlar içermektedir. Mekanik ventilasyon, renal replasman terapisi veya geniş spektrumlu antibiyotikler gibi modern sağlık bakımındaki gelişmeler sayesinde günümüzde kritik hastaların çoğunluğu hastalıklarının akut fazından sağ çıkmaktadır. Ancak yoğun bakıma kabul edilen önemli sayıdaki hasta devam eden günlerde yeterli düzeyde iyileşmemektedir ve “kronik kritik hastalık” şeklinde isimlendirilmektedir (2). Bu tanımın için zamanlama tam olarak tariflenememiştir, kritik hastalığın 10.gününden sonra hastalık şiddetinin mortalitede belirleyici olmadığı görülmüştür (3).

Yoğun bakıma kabul nedeni olan altta yatan hastalıktan bağımsız şekilde, kritik hastalığın zamansal sürecine paralel şekilde, hormonal stres yanıtı bifazik bir patern izlemektedir (14, 15). Kritik hastalığın akut fazı olarak da isimlendirilen birinci faz hastalığın veya olayın hemen sonrasında başlamaktadır. Bolca salınan proinflatuvar sitokinler, sensoryal nöronların aşırı aktivasyonu katekolaminlerin salınımı ve/veya kandaki patojenler tarafından “kaç ya da savaş” ortamı oluşturulur (16, 17). Nutrisyonel alımda hastalığa bağlı azalma ile daha da artan akut fazdaki hormonal değişiklikler, durumdan sağ çıkmak ve enerji sarfiyatını karşılamak için organizmayı katabolik bir sürece yönlendirir. Hücresel oksijen ve/veya enerji taşınmasındaki azalma veya defans mekanizmaların yetersizliği mitokondriyal disfonksiyonu indükler ve sonuç olarak hücresel metabolizma regülasyonu yavaşlar (18, 19). Sağlanan yoğun bakım ile ölümcül bir durumdan sağkalım olasılığı artmasına rağmen, iyileşme her

zaman istenen düzeyde olmaz. Hastalar akut fazdan organ destek sistemlerine bağı olarak çıktığında, çoğu nöroendokrin aksın santral aktivasyonu azalmaktadır ve periferik hormon seviyelerinde kompleks değişimler izlenmektedir.

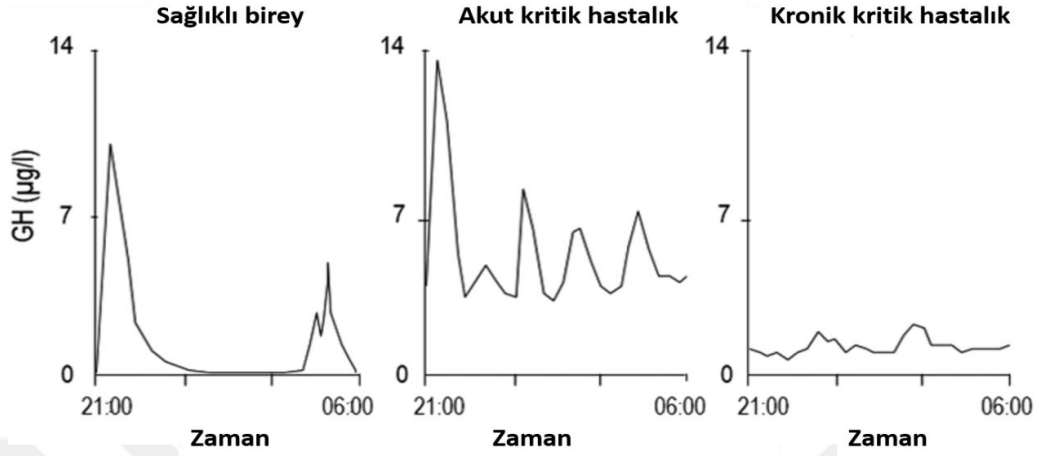
Kritik hastalarda stres tepkisini düzenlemede iki kilit oyuncu hipotalamus ve hipofizdir. Farkı nöroendokrin aksların majör kontrol merkezi olan hipotalamus çeşitli internal ve eksternal uyaranlardan oluşan geniş ve kompleks bir sensoryal ağa sahiptir. Bu ağ ve endokrin feedback döngüleri hipotalamusu hipofizyal portal sisteme tropik hormon üretmek ve sekrete etmek için uyarmaktadır. Hipofizyotropik hormonlarla ve çeşitli feedback döngüleri ile regüle edilen anterior hipofiz ise tiroid, adrenal bez, gonadlar, karaciğer, kas ve kemik gibi periferik dokuları hedefleyen çeşitli hormonlar üretmektedir. Bu hormonlar içerisinde kritik hastalıklarda özellikle değişim gösteren beş ana hormon aksı bulunmaktadır (4).

1.1.3.1. Somatotropik aksta izlenen değişimler

1.1.3.1.1. Sağlıklı bireyler

Hipofizden en çok salınan hormon olan Growth hormon ön hipofiz bezinde somatotroplar tarafından sentezlenir. Hipotalamustan GHRH stimülasyonu ile GH'nın üretimi ve depolanan GH'nın kan dolaşıma salınımı sağlanır. GHRH ve GH'nın üretimi somatostatin tarafından inhibe edilir. GH pulsatil salgılır, her 3-4 saatte bir pik yapar ve sonrasında farkedilemeyecek düzeylere kadar düşüş gösterir. GH düzeyi yüksek GHRH düzeyleri ile korelasyon gösterirken, yüksek somatostatin düzeyi GH salınımını inhibe etmekte ve bu ani düşüşten sorumlu tutulmaktadır (20). Bu iki hormon arasındaki etkileşimde anahtar rol oynayan üçüncü bir hormon da mide kaynaklı bir hormon olan ghrelindir. Hipotalamus ve hipofiz seviyesinde GH sekretagog reseptörü (GHS-R) ile bağlanarak hipofizden GH sekresyonunu direkt ya da indirekt yolla stimüle eder. Ghrelin hipofizden ACTH ve prolaktin sekresyonu üzerine de benzer ancak daha az potent bir etkiye sahiptir (21). Ayrıca ghrelin derin bir oreksijenik etkiye sahiptir (22). Direkt ya da karaciğerde insulin-like growth faktör (IGF-I) üretimi ile indirekt etkiye sahip olan GH organ ve lineer kemik büyümesinden sorumludur. Bebeklik ve ergenlik döneminde yeterli besin alımı ve yeterli seks hormonları bu rolü üstlenirken çocukluk çağında bu rolü GH üstlenir. Yetişkinlerde ise metabolizma düzenleyicisi olarak devam eder. GH ve IGF-I in karbonhidrat, yağlar ve proteinler üzerine bu kompleks etkisi bireyin beslenme durumuna bağlıdır.

Beslenmesi iyi olan sağlıklı bireylerde IGF-I, protein sentezini ve periferik serbest yağ asidi uptake ini stimüle ederken uzun süreli açlıkta GH, serbest yağ asidi oksidasyonunu ve salınımını artırmakta ve insülin etkisini antagonize etmektedir (4).



Kritik hastalığın akut fazı sırasında, GH'nin nokturnal sekresyonu hem amplitüd hem de frekans olarak artış göstermektedir. Uzun süreli hastalıkta ise GH'nin pulsatil paterni azalmaktadır.

Şekil 1. Kritik hastalık sırasında GH değişimi

1.1.3.1.2.Kritik hastalar

Kritik hastalığın başlangıcında, saatler içerisinde GH serum konsantrasyonu yükselmeye başlamaktadır. GH piklerinin hem frekansı hem de amplitüdü artmaktadır, aynı zamanda pikler arasındaki düşüşlerin azalmasıyla birlikte serum konsantrasyonu daha hızlı artış göstermektedir (Şekil 1) (23, 24). Hepatik GH reseptör fonksiyonu baskılandığı için periferik GH direnci oluşur, bu durum dolaşımda az miktarda IGF-1, IGF-binding protein 3 ve GH binding protein ile sonuçlanır (25). GH aksındaki bu değişimler IGF-1'in anabolik etkilerinden GH'nin lipoliz, insülin antogonizması ve immün stimülasyon gibi katabolik etkilerine kaymasına neden olur (26). Bir hafta içerisinde iyileşme gerçekleşmezse ve hasta hastalığın kronik fazına girerse, GH salgısının pulsatil paterni azalır ve IGF-1 ve IGF-binding protein 3 seviyeleri düşük kalır. İnterpulse GH konsantrasyonları azalmaktadır, ancak hala sağlıklı bireylerden daha yüksek seviyededir. Kritik hastalığın akut fazında, hepatik GH direnci, GH aksının değişmesinde kritik rol oynamaktadır. Kritik hastalığın uzaması durumunda, hiposomatotropizmin ana tetikleyicisinin hipotalamik etkinin bozulması olduğu düşünülmektedir. Hepatik GH direnci kronik hastalık fazında devam etmektedir (27). Kronik kritik hastalarda GH sekretagoglarının (GHRP) uygulanmasıyla yüksek GH yanıtı alınması ile bu hipotez doğrulanmıştır. GHRP uygulamasıyla GH serum

piklerinin amplitüdünde 6 kat artış izlenmektedir, GHRP ve GHRH birlikte uygulandığında ise bu artış 10 kat izlenmiştir. Ancak tek başında GHRH uygulanmasıyla GH sekresyonunun tipik pulsatil paterni açığa çıkarılamamıştır (28). Kronik hastalık sırasındaki, GH seviyelerinin azalmasındaki bir diğer neden GHS reseptörünün endojen ligandı olan, aynı zamanda güçlü bir GH sekretagog olan ghrelinin aktif formundaki azalmasıdır (29). Dolaşım IGF-1 ve bağlayıcı protein seviyelerinin azalması, serum osteokalsin ve leptin seviyelerindeki azalma gibi bozuk anabolizmanın biyokimyasal markerlarıdır. Kronik GH eksikliği kronik kritik hastalıkların önemli bir özelliği olan kaşeksiye katkı sağlamaktadır (4).

Kronik kritik hastalara yüksek doz GH enjeksiyonunu araştıran randomize kontrollü bir çalışmada, müdahale grubunda mortalitenin iki kat yüksek olduğu görülmüştür (30). Kronik fazda GH direncinin kısmen gerilemesi nedeniyle, yüksek doz GH ve sonuç olarak yüksek IGF-1 seviyeleri aşırı sıvı retansiyonu, hiperkalsemi, insülin direnci ve hiperglisemi gibi toksik yan etkileri tetiklemektedir. Kritik hastalarda, GHRP-2'nin normal GH pulsatil paternini sağladığı, GHRP-2 ve tirotropin releasing hormon (TRH) kombinasyonunun uzun süredir kritik hasta olanlarda katabolizmayı baskıladığı, anabolizmayı indüklediği hakkında az sayıda kanıt olmasına rağmen, GH sekretagog infüzyonlarının klinik sonuçları hakkında yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır (31). Ghrelin hakkında küçük çaplı hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar bulunmaktadır (32). Kritik hastalığın kronik fazında ghrelin infüzyonu ile klinik sonuçlarda gelişme izlendiği ifade edilmiştir (33).

1.1.3.2. Tiroid hormon aksında izlenen değişimler

1.1.3.2.1. Sağlıklı bireyler

Hipotalamik TRH ile stimüle edildiğinde, hipofiz bezindeki tirotroplar TSH hormonu üretmekte ve sekrete etmektedir. TSH sekresyonu çift fazlı yapılmaktadır: sirkadiyen paternde bir bazal sekresyon (nokturnal seviyeler gün içi seviyelerin iki katına kadar çıkabilir) ve her 90 dk'da bir pulse sekresyon (34). TSH çoğunlukla tiroidal hücrelerde, adipositlerde ve orbital fibroblastlarda bulunan G protein kenetli TSH reseptörüne bağlanır. Tiroidal TSH-R'nin aktivasyonu tiroid gland büyümesini, hücre morfolojisinin transformasyonunu, iyot metabolizmasını ve tiroksin (T4) ve daha az sıklıkla tiroiyodotironin (T3) sentezlenmesini uyarır. Periferik dokularda, T4 hücre membranını spesifik taşıyıcılarla geçer ve sonrasında dış ve iç halkasından de-

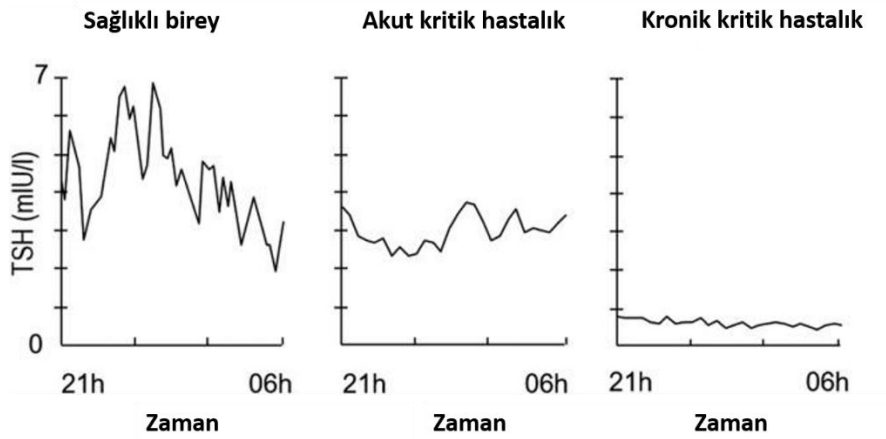
iyodinizasyona uğrar ve metabolik olarak aktif T3 ve metabolik olarak inaktive reverse T3 (rT3) oluşur. Nükleer tiroid hormon reseptörleri (THR) üç aktif izoformda (TR α 1, TR β 1 ve 2) ve bir inaktif formda bulunmaktadır (TR α 2). THR tüm organlarda bulunduğu için, tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri çok çeşitlilik göstermektedir, bazal hücrel metabolizmadan, büyüme, lokal doku fonksiyonlarına kadar değişen etkilere sahiptir. T4 ve T3 hormonları hipotalamus ve hipofiz dokusunun her ikisi tarafından da inhibitör feedback kontrolü altındadır (4).

1.1.3.2.2. Kritik hastalar

Kritik hastalığın ilk saatlerinde dolaşımdaki T3 seviyesi hızlıca azalmakta, plazma rT3 konsantrasyonu artmaktadır. Bu değişimin nedeni tip-1 deiyodinaz (D1) aktivitesinde azalma, tip-3 deiyodinazın (D3) aktivitesinde artma olması nedeniyle periferik T4 konversiyonun değişmesidir (35, 36). TSH ve T4 seviyeleri sıklıkla normal kalmaktadır (Şekil 2) (37). Bu değişimler sıklıkla “tiroidal olmayan hastalık (NTI)” şeklinde ifade edilmektedir. Nükleer THR, tiroid hormon taşıyıcıları ve tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin afinitesindeki değişim NTI’ya katkı sağlamaktadır (4).

T3 seviyelerinin azalması enerji sarfiyatını azaltmaktadır, ancak aynı zamanda doğal immün sistemde D3 aktivitesinin artması aracılığıyla bakterilerin öldürme kapasitesinde optimizasyon sağlanmaktadır, bu nedenle bu azalmanın en azından kritik hastalıkların akut fazında nozokomiyal enfeksiyonlarda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (38-40). Günler veya haftalar boyunca organ destek sistemlerine bağlı yaşayan ve nutrisyonel tam destek altındaki hastalarda, T3 seviyeleri düşük kalmaya devam ederken, TSH ve T4 seviyeleri de azalmaya başlamaktadır. Kronik kritik hastalık fazında, GH aksında izlenen değişimlere benzer şekilde, TSH’nın pulsatil paterni azalmakta, sekretuar pikler küçülmektedir (41). Kronik kritik hastalık fazında, periferik dokular uzun süredir düşük olan T3 seviyelerine adapte olmaktadır. Tiroid membran transporter MCT-8 ekspresyonu artmakta, D2 ekspresyonu upregüle olmakta, TR α 1/TR α 2 oranı artış göstermektedir (42, 43). Ancak, T3 seviyelerinin sürekli düşük seyretmesi katabolizmayı belirginleştirmekte ve klinik sonuçları kötüleştirmektedir (44). Ek olarak, GHRP-2 ile TRH kombinasyonu verilen yoğun bakım hastalarında hiperkatabolizmanın yavaşladığı, tiroid hormon seviyelerinin normalize olduğu izlenmiştir. Kritik hastalığın akut fazında, tiroid patolojisi olmayan hastalardaki düşük T3 seviyelerinin tedavi edilmesi muhtemelen endike değildir (45). Mevcut çalışmalar sonucunda, kritik hastalığın kronik fazı sırasındaki santral

hipotiroidizmin tedaviden fayda göreceği tam olarak söylenememektedir(38). Hayvan çalışmalarında normal idame dozlarının metabolizmanın oldukça artması nedeniyle tiroid hormon seviyelerine etkisi bulunmamaktadır. Yüksek doz T4, T3 veya kombinasyonu normal hormon serum konsantrasyonları sağlamaktadır, ancak tedaviye devam edilmesi TSH'nın baskılanması ve rT3'ün artmasıyla sonuçlanmaktadır (46-48). Uzun süredir yatan kritik hastalarda, sadece TRH infüzyonu bazal TSH sekresyonunu iki katına çıkarmaktadır, TRH ve GHRP-2'nin birlikte infüze edilmesi ise pulsatil TSH salınımını 5 kat arttırmaktadır (28). Osteokalsin ve leptin gibi anabolik markerların plasebo infüze edilen gruba kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (49). T3 ve T4 infüzyonlarının tam tersine, hipotalamik releasing faktör ile tedavi edilmesi normal feedback inhibisyonuna olanak sağlamaktadır, ancak bu tedavinin kritik hastalardaki uzun ve kısa dönem klinik sonuçlarını inceleyen randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır (4).



Şekil 2. Kritik hastalık sırasında TSH değişimi

Kritik hastalığın tüm seri boyunca, TSH'ın nokturnal dalgalanması kaybolmaktadır, akut fazdaki TSH seviyeleri dramatik şekilde değişmemektedir. Tam tersine, kritik hastalığın kronik fazında TSH seviyeleri düşmektedir.

1.1.3.3. Adrenal aksta izlenen değişimler

1.1.3.3.1. Sağlıklı bireyler

Hipofizin kortikotropik hücrelerinde sentezlenen pro-opiomelanokortin (POMC) proteolitik enzimlerle adrenokortikotropik hormona (ACTH) dönüştürülür. ACTH sekretuar granüllerde depolanır. Buradan hipotalamik CRH stimülasyonu ile akut olarak veya her 30-40 dk'da bir diüurnal ritimde spontan olarak sistemik dolaşıma salınır (50). CRH aktivitesi vazopressin varlığında güçlenmektedir. Adrenal bezde,

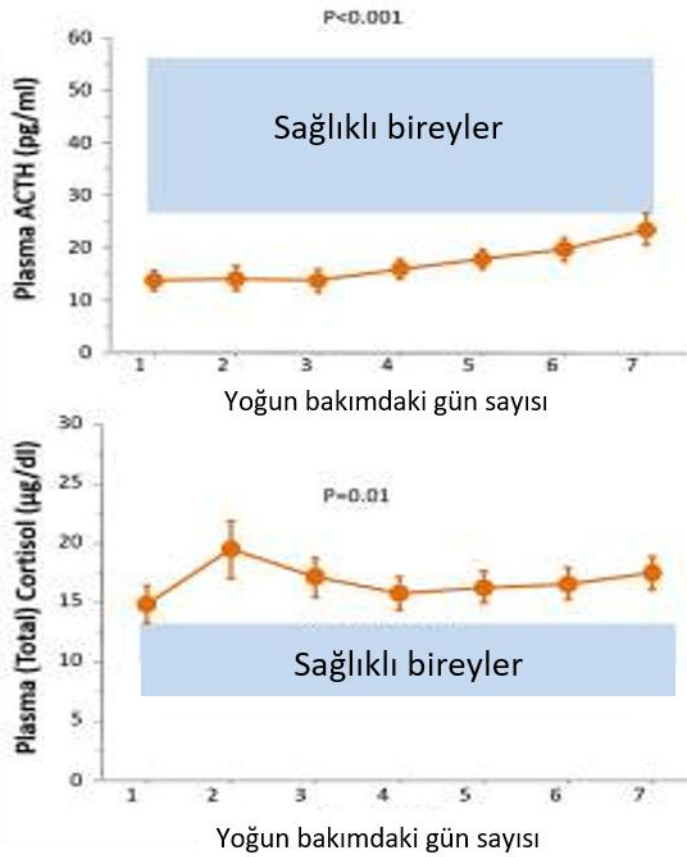
ACTH G protein kenetli melanokortin-2 reseptörüne (MC2R) bağlanmaktadır. MC2R aktivasyonu ise kolesterol sentezinde görevli olan 3 hidroksil 3 metil glutaril coenzim A redüktaz (HMG CoA redüktaz) enzimini ve kolesterol uptake reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Sonrasında esterleşmemiş hücre içi kolesterol P450 enzim zinciriyle pregnenolona çevrilmektedir. P450 enzim sistemi ACTH kaynaklı MC2R aktivasyonu ile regüle edilmektedir (51). Benzer şekilde, kortizol sentezinin son enzimi olan 11-beta-hidroksilaz (11-deoksikortizolü kortizole çevirir) ACTH stimülasyonu ile regüle edilir. Hipofiz hormonlarının tersine, steroid hormonları adrenal bezde depolanmaz, sentezlendikten sonra direkt olarak salgılanır. Bu durum, sağlıklı bireylerde serum ACTH ve serum kortizolü arasındaki sıkı korelasyonu açıklamaktadır. Kortizol kendi salınımı hipotalamus ve hipofiz bezi aşamalarında negatif feedback ile kontrol etmektedir (4).

Lipofilik yapısı nedeniyle dolaşımdaki kortizolün yaklaşık %90'ı protein taşıyıcılarına bağlıdır (kortizol binding globulin, CBG), diğer %10'luk kısım ise kanda serbest olarak bulunmaktadır ve biyolojik olarak aktiftir. Kortizol stres yanıtında önemli rol oynamaktadır, aynı zamanda katabolizmanın artırılması, anabolizmanın geciktirilmesi ile enerji provizyonuna katkı sağlamaktadır. Normal fonksiyon göstermek için yeterli düzeyde kortizole ihtiyaç duyan, immün sistem, kardiyovasküler sistem, sıvı ve elektrolit homeostasisi gibi sistemler bulunmaktadır. Kortizol etkisini intraselüler glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanarak göstermektedir. Bağlı olmayan inaktif GR, bir veya daha fazla "heat shock proteini (hsp90)" ile multimerik bir kompleks halinde sitoplazmada bulunmaktadır. Kortizol bağlanmasıyla, multimerik kompleks çözünür, GR gen ekspresyonunu değiştireceği çekirdeğe doğru yol alır (4).

1.1.3.3.2. Kritik hastalar

Kritik hastalıkların neden olan olaydan bağımsız şekilde ortak noktası plazmada stres hormonu olan kortizol seviyelerinin artmasıdır. Kortizol seviyelerinin birkaç kat artış göstermesinde ACTH kaynaklı adrenal kortizol sentezi ve sekresyonunun neden olduğu uzun süredir düşünülmektedir (52). Ancak bu konseptin dışında sonuçlar bildirilmektedir. Yoğun bakıma hastaların kabul edilmesinden sonra ACTH konsantrasyonlarının yüksek değil düşük olduğu bildirilmiştir (Şekil 3). Ek olarak, yoğun bakım hastalarında ACTH ve kortizolün diüurnal ritminin kaybolduğu görülmüştür (53). Peeters ve ark. (54)'nın tarafından yakın bir zamanda yapılan

prospektif gözlemsel çalışmada, uzun süreli yoğun bakım yatışı sırasında hastaların ACTH-kortizol aksları değerlendirilmiştir. Bir haftadır yoğun bakımda yatan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve ACTH ve kortizol seviyeleri haftalık olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm hastalarda 4.haftaya kadar, ACTH seviyelerinin düşük/normal olduğu, buna rağmen serbest kortizol seviyelerinin ise yüksek kaldığı izlenmiştir. 4. haftadan sonra serbest kortizol seviyesinin yükselmediği izlenmiştir. Yoğun bakımdan taburculuk sonrasında ise ACTH ve serbest kortizol seviyelerinin supra-normal seviyelere artış gösterdiği izlenmiştir. Çalışmada ACTH ve kortizol seviyelerinin birlikte artmasının santral adrenokortikal supresyonun iyileştiğine işaret ettiği ifade edilmiştir (54).



Yoğun bakımın ilk haftalarında ACTH seviyesi düşük, kortizol seviyesi yüksek

Şekil 3. Kritik hastalık sırasında ACTH ve kortizol değişimi

Adrenokortikotropik hormon seviyeleri düşük olduğu için, sistemik kortizol seviyelerindeki artıştan ACTH kaynaklı olmayan mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Stabil izotoplar kullanılarak yapılan bir çalışmada, izlenen yüksek kortizol seviyeleri baskılanmış kortizol metabolizmasına ve sadece hiperinflamasyonun izlendiği hastalarda ise kortizol üretiminin artmasına atfedilmiştir (55). Kortizol metabolizmasının azalmasında ise kortizol metabolizan enzimlerin

hepatik ekspresyonunda azalma olmasına bağlanmıştır. Kortizol binding protein CBG ve albümin yoğun bakım hastalarında baskılanmaktadır, bu nedenle serbest kortizol seviyelerinde artış görülmektedir (54, 56). Bir hayvan çalışmasında hem kortizol metabolizmasının supresyonunda hem de kortizol bağlayıcı protein seviyelerinin düşmesinde hepatik GR sinyalinin azalmasının anahtar role sahip olduğu belirtilmiştir (57).

Kritik hastalık sırasında serbest kortizol seviyelerinin yüksek olmasının lokal dokulardaki immün yanıtların modülasyonu, enerjinin provizyonu ve hemodinaminin değişmesi gibi etkileri hedef organlardaki GR ekspresyonundan etkilenmektedir. Hepatik GR ekspresyonunun azalmasına benzer şekilde, immün dokularda bulunan hedef hücrelerdeki aktif GR izoformlarının ekspresyonu ve aktivitesinin azaldığı, negatif GR izoformlarının geçici olarak artış gösterdiği izlenmiştir (58). “Glukokortikoid direnci” şeklinde ifade edilen bu durum, kortizolün yararlı etkilerine karşıt etki yaratmaktadır ve kritik hastalıklarda hastalık şiddetini arttırmaktadır (59).

Adrenokortikotropik hormon bağımlı sekresyonun kortizol metabolizmasını değiştirmesi, glukokortikoid direnci ile birlikte kritik hastalarda sistemik kortizol ulaşılabilirliğini sağ kalım ve iyileşme için yetersiz bırakmaktadır. Başlarda “Rölatif adrenal yetmezlik” şeklinde isimlendirilen bu durum, günümüzde “Kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetersizliği (CIRCI)” şeklinde isimlendirilmektedir. Kritik hastalarda izlenen mutlak adrenal yetersizliğin tersine, CIRCI için net bir tanımlama, mutlak bir tedavi bildirilmemiştir. Güncel rehberlerde CIRCI hakkında uzlaşa oluşturulamamıştır (55, 60). Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kritik hastalıkta kosintropin stimülasyon testinin kortizol dağılım hacminin artmasından etkilendiği ifade edilmiştir. Kritik hastalık sırasında, kosintropine total kortizol yanıtının düşük olması kortizol dağılım hacminin artmasının daha çok plazma bağlanma oranlarının az olmasına işaret etmektedir. Bu nedenle adrenal korteksin fonksiyonel durumu hakkında güvenilir bilgi sağlamamaktadır (60). CIRCI hakkında yapılmış en büyük randomize çalışmalar olan “APROCCHSS” ve “ADRENAL” çalışmalarında, kosintropine yanıt şeklinde tanımlanan CIRCI’den bağımsız şekilde, 90 günlük mortalitenin hidrokortizon ve fludrokortizon alan hastalarda plaseboya kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir, ancak bu sonuç ADRENAL çalışmasında anlamlılığa ulaşmamıştır (61, 62).

Kritik hastalığın ilk 4 haftasında kortizol plazma-binding protein seviyesinin düşmesi ve kortizol yıkımının baskılanması serbest kortizol miktarında belirleyicidir,

ancak hastalık şiddetinin yüksek olmasına rağmen, bu zaman aralığının sonrasında kortizol plazma konsantrasyonlarının normal seviyelere dönmesi, uzun süre yoğun bakımda kalanlarda tedavi gerekebileceğine işaret etmektedir (54). Uzun süreli yoğun bakımda kalış sonrasında ACTH seviyelerinin düşük seviyede kalması nihayetinde adrenal atrofiye neden olmaktadır. Bu hipotez, yoğun bakımda 14 günden fazla kalan hastalarda mutlak adrenal yetmezlik sıklığının daha kısa kalan hastalara kıyasla on kat daha fazla olmasıyla desteklenmiştir (63). Uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda adrenal atrofi ve ACTH ilişkili gen ekspresyonunun azaldığı postmortem olarak da gösterilmiştir (64). Yapılacak olan çalışmalarla uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların ACTH infüzyonundan fayda görüp görmeyeceği araştırılmalıdır (4).

1.1.3.4. Laktotropik aksta izlenen değişimler

1.1.3.4.1. Sağlıklı bireyler

Gebe olmayanlarda, laktotroplar amplitüdü gün içerisinde değişen her 2-3 saatte bir prolaktin (PRL) salgılar (65). Diğer hipofizyal hormonların aksine, laktotroplar yüksek derecede spontan intrinsik aktiviteye sahiptir. Hipotalamik kontrol ortadan kalktığında, yüksek miktarda prolaktin sekresyonu izlenmektedir (66). Normal fizyolojik durumda, bu yüksek intrinsik sekretuar tonus dopamin (DA) ile baskılanmaktadır. TRH, oksitosin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) DA kadar potent olmasa da PRL sentez ve sekresyonunu artırır. Laktasyonun stimülasyonu ve annelik davranışı gibi rollerinin yanında, PRL aynı zamanda lenfositlerin immün uyumluluğu ve karaciğer büyümesi gibi etkileri de mevcuttur. Ayrıca, sağ kalım için gereklidir (67).

1.1.3.4.2. Kritik hastalar

Sepsis veya septik şok hastalarında ilk günlerde PRL seviyelerinde net bir artış izlenmektedir (68). Sepsis ve septik şoku olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada ise başvuru anındaki prolaktin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (69). Kritik hastalık uzadığında, PRL seviyeleri azalmaya başlamakta ve baskılanmaktadır. Bu sonuçların altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir, ancak endojen ve ekzojen DA'nın etkisi olduğu ileri sürülmektedir (41).

1.1.3.5. Gonadal aksta izlenen değişimler

1.1.3.5.1. Sağlıklı bireyler

Çoğu hipotalamik hormon gibi gonadotropin releasing hormon (GnRH) da hipofizyal portal sisteme değarj edilir. Hipofiz seviyesinde, GnRH gonadotropin depolanmış lüteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) sentezlenmesini ve salınmasını stimüle eder. GnRH pulsları her 60-90 dakikada bir izlenir ve normal reproduktif fonksiyonlar için elzemdir (70). Dalgalanan GnRH serum konsantrasyonu LH serum konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir, FSH yarı ömrü daha uzun olduğu için bu dalgalanma ve pikler FSH'da daha az belirgindir (71). LH erkeklerde testiküler Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteronu, kadınlarda overler tarafından üretilen östrojeni stimüle eder. Kadınlarda LH'nin bir diğer görevi ovulasyonun ve devamının indüksiyonudur. FSH overlerde folikül oluşumunu ve testiküler Sertoli hücreleri tarafından gerçekleştirilen spermatogenezisi indükler (4).

1.1.3.5.2. Kritik hastalar

Kritik hastalık sonrasında gonadal steroid seviyeleri azalmaktadır. Erkeklerde, normal veya yüksek LH seviyeleri olmasına rağmen testosteron seviyeleri düşmektedir (72). Bu etkiye androjenlerin periferik aromatisasyonunu arttıran, Leydig hücre fonksiyonlarını azaltan sitokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir (73). İyileşme başlamadığında veya izlenmediğinde, kritik hastalık uzadığında, testosteron seviyeleri daha fazla düşerek, ölçülemeyecek noktalara gelmektedir (74). LH amplitüd ve pulsatil paterni azalmakta ve sonuç olarak şiddetli hipogonadotropizmle sonuçlanmaktadır (75).

Kadın atletlerde, çeşitli kronik hastalığı olanlarda ve anksiyete bozukluğu olan kadınlar gibi stres seviyesi yüksek olan kadınlarda östrojen ve progesteron seviyeleri azalmaktadır. Östrojen ve progesteron eksikliği gonadal aksın santral inhibisyonunun sonucudur. Uzun süreli kritik hastalık sırasında HPA aksı aktive olmak yerine suprese olmaktadır, çoğu kadın yoğun bakım hastasının premenopozal dönemde olması ve hipotalamus-hipofiz-gonadal aks homeostasisinin değişmesine dikkat edilmelidir. Bu hastalarda östrojen seviyelerinde paradoksal bir artıştan ise periferik aromataz aktivitesindeki artış sorumlu tutulmaktadır (76).

Yanık hastalarında anabolik sentetik androjenik steroid olan oksandrolon uygulanması ile hastanede kalış süresinin kısaltıldığı hakkında çok sayıda kanıt

bulunmaktadır (77). Ek olarak, pediatrik yanık hastalarında oksandrolon kullanımı yanık ilişkili büyüme arresti gibi uzun dönem katabolik komplikasyonların azaldığı bildirilmiştir (78). Kritik hastalığı olan hayvan modellerinde östrojen takviyesi hakkında olumlu sonuçlara ulaşılmasına rağmen, kapsamlı insan çalışmaları bulunmamaktadır (79, 80).

Uzun süreli kritik hastalıklarda androjenlerin kullanımı hakkındaki çalışmalarda klinik yararları hakkında kesin sonuçlar bildirilememiştir. Egzojen pulsatil GnRH uygulaması anabolik yanıtları uyarmaktadır, ancak olası klinik yararlarına odaklanan klinik çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir (81).

1.1.4. Yoğun Bakım Hastalarının Takibi Ve Skorlama Sistemleri

Yoğun bakımda hastalar hemodinamik açıdan yakından takip edilmektedir. Direkt olarak yapılan takiplerin hastaların tedavisi, sağkalımı ve prognozu açısından önemi büyüktür. Bununla birlikte, hastaların prognoz ve sağ kalımını tahmin edilmesinde veya yoğun bakıma hastaların kabulü veya yoğun bakımlardan diğer servislere hastaların nakli için kullanılabilecek skorlama sistemleri geliştirilmiştir (82). Ayrıca yoğun bakım hastalarının objektif ve sistematik bir şekilde prognostik açıdan sınıflandırılması, bakım kalitesinin bütüncül bir parçasını oluşturmaktadır (83).

Yoğun bakım hastalarını değerlendirmek için tercih edilen skorlama sistemleri organa veya hastalığa spesifik olanlar ve jenerik olanlar şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Bu skarlardan sık tercih edilenleri içerisinde “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)”, “Simplified Acute Physiology Score (SAPS)”, “Mortality Probability Model (MPM)”, “Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)”, “Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)”, “Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)”, “Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score (NEMS)” yer almaktadır (82).

1.1.4.1. APACHE skorlaması

Orijinal APACHE skorlaması 1981 yılında geliştirilmiştir. Akut hastalığın değerlendirilmesi için fizyoloji skoru ve hastanın kronik sağlık durumunu belirlemek için hastaneye kabul öncesi değerlendirme skorunu içermektedir (84). 1985 yılında, orijinal model revize edilmiş ve APACHE-II oluşturulmuştur (85). APACHE-II en yaygın kullanılan hastalık şiddet ölçeklerinden birisi haline gelmiştir. APACHE-II skorunda orijinal skorda değerlendirilen 34 değişkenden ziyade 12 fizyolojik değişken

yer almaktadır. Yaşın ve kronik sağlık durumunun etkisi modele direkt olarak birleştirilmiştir. 1991 yılında APACHE-III geliştirilmiş ve 1998 yılında valide edilmiştir. Daha yakın zamanda APACHE-IV geliştirilmiş, 100,000'den fazla hastada incelenmiştir. APACHE skorlamaları hastalık şiddeti, prognoz ve özellikle de yoğun bakımda kalış süreleriyle korelasyon göstermektedir (82).

1.1.4.2. SAPS skoru

1984 yılında Fransa'da geliştirilen SAPS, yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için 13 fizyolojik değişkeni ve yaşı kullanmaktadır (86). APACHE skorlamasına benzer şekilde, SAPS yoğun bakıma kabulün ilk 24 saatinde izlenen en kötü verilerle hesaplanmaktadır. 1993 yılında 17 değişkeni içeren SAPS-II oluşturulmuş ve 12 ülkede geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (87). 0-163 puan arasında değişmektedir (fizyolojik değişkenler için 0-116 puan, yaş için 0-17 puan, önceki tanılar için 0-30 puan). Logistik regresyon ile mortalite olasılığını hesaplamaktadır. Bu skorlama sistemi içerisinde kalp hızı, sistolik kan basıncı, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı, üre, potasyum, sodyum, bikarbonat, bilirubin ve Glasgow koma skoru yer almaktadır.

1.1.4.3. MPM skorlaması

Yoğun bakım hastaları üzerinde geliştirilen MPM, 24 saatlik süre içerisindeki 7 değişkenle hesaplanmaktadır ve hastane içi mortalite hesaplamasında tercih edilmektedir (88). 10.000 yoğun bakım hastasında MPM-II geliştirilmiştir (89). Daha sonra sıfıncı saatte hesaplanan MPM-III geliştirilmiştir. 16 değişken içermektedir. Yoğun bakıma kabul sırasındaki değişkenlerden hesaplanmaktadır. Değerlendirilen parametrelerin başlıcaları akut ve kronik tanılar, kalp hızı, sistolik kan basıncı, akut renal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı varlığı, siroz öyküsü, malignite öyküsü (90).

1.1.4.4. MODS skorlaması

Multiple Organ Dysfunction Score skorlaması 1995 yılında Marshall ve ark. (91)'nin tarafından oluşturulmuştur. Yedi organ sistemindeki (solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik, hematolojik, santral venöz sistem, gastrointestinal) yetmezliği değerlendirmektedir (82). Her bir sistem 0-4 arasında puanlandırılmaktadır. Total skoru üzerinden hastane mortalitesi hesaplanmaktadır. Bu skorlamada kullanılan değişkenler içerisinde, platelet sayısı, serum bilirubin seviyesi, serum kreatinin

seviyesi, basınca göre düzeltilmiş kalp hızı, Glasgow koma skoru ve pO_2/FiO_2 oranı yer almaktadır. SOFA skorlamasıyla korelasyon göstermektedir.

1.1.4.5. SOFA

1994 yılında “European Society of Intensive Care Medicine” bilimadamları tarafından sepsisteki organ disfonksiyonunun şiddetinin belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş, 1996 yılında revize edilmiştir (92). Solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik, santral venöz ve koagülasyon sistemlerini değerlendirir. Her bir sistem 0-4 arasında değerlendirilir. Her günün ilk verisini kullanan MODS skorlamasının tersine, SOFA her gün kaydedilen en kötü değeri kullanmaktadır. SOFA skorlarının yüksek olması ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (93). SOFA skorundaki zaman içerisinde izlenen değişim hastaların takibinde yararlıdır (94). Pulmoner (PaO_2/FiO_2), koagülasyon (platelet sayısı), hepatik (bilirubin), dolaşım (kan basıncı), santral sinir sistemi (Glasgow koma skoru) ve böbrek (kreatinin seviyesi) sistemlerini değerlendirmektedir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28/03/2019 tarihinde, toplantı sayısı-karar no 05/18 onay no ile onaylanmıştır. Çalışmamız “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi”ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

2.2. Hastaların Seçilmesi

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları dahili yoğun bakım ünitesinde tedavi gören, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan ardışık 50 hasta ile gerçekleştirildi. Kontrol grubunu ise Fırat Üniversitesi endokrinoloji polikliniklerine başvuran hasta grubuyla yaş ve cinsiyete açısından benzer olan 50 sağlıklı birey oluşturdu. G*Power 3.1.9.7 yazılımı ile post-hoc istatistiki güç analiz edildi. 50/50 hasta/kontrol sayısı, etki genişliği=0,8, α hata=0,05, çift yönlü p değerinde, t testi için istatistiki gücün %97 olduğu görüldü. Çalışma hakkında hasta ve/veya bakım verenlerine bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı.

2.3. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olma
- Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 18.5 olması
- Kendisinin ve/veya yakınının çalışmaya katılmaya gönüllü olması

2.4. Dışlama Kriterleri

- Önceden var olan nörolojik, psikiyatrik, metabolik veya endokrin hastalıkların (diabetes mellitus hariç) olması
- Kafa içi lezyonların olması
- Kanama veya enfarktüs (laküner infarkt hariç) olması
- Malignite (bazal hücreli kanser hariç) olması
- Renal replasman gerektiren böbrek yetmezliği olması
- Kronik ve akut karaciğer hastalığı olması
- Otoimmün hastalıklara sahip olması
- HIV pozitif olması
- Elektrolit bozukluklarının olması

- Ağır alkol alımı (≥ 80 gr /gün)nın olması
- Premenopozal dönemde olması (kadınlar için)
- Basit gözlem / izleme için yoğun bakım ünitesi kabulünün olması
- Kalsiyum kanal blokerleri, amiodaron, dopamin agonistler / antagonistler, benzodiazepinler, opioidler, immünosupresanlar, antipsikotikler, antidepresanlar, antiepileptikler, tiroid hormonları, östrojenler ve glukokortikoid kullanıyor olması

2.5. Çalışma Protokolü

Yoğun bakım ünitesinde yatırılması planlanan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu ile çalışma gerçekleştirildi. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında APACHE II ve SOFA skorlarının hesaplandı. Yoğun bakım hastalarından yatışlarının 1.gününde ve kontrol grubundan 5 cc venöz kan alındı. LH, FSH, TSH, fT4, ACTH, kortizol, prolaktin sadece erkeklerden total testosteron, sadece kadınlardan estradiol, hormonlarının kan seviyeleri çalışıldı. Hormonlar günün aynı saatinde sabah erken saatlerde alındı. Uygun tüplerde, uygun taşıyıcılarla laboratuvara transportu sağlandı. ACTH ölçümlerinde soğuk zincir kullanıldı. Aynı hormon seviyeleri 8.günde sadece yoğun bakım hastalarında tekrar analiz edildi. 8. günde kaybedilen hastalar kaydedildi. Hastaların 1. ve 8. günde analiz edilen hormon seviyeleri hem kendi arasında hem de kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ek olarak kaybedilen hastaların hormon seviyeleri sağ kalan hastalarla karşılaştırıldı. Son olarak, APACHE II ve SOFA skorları ile hormon seviyeleri arasındaki ilişki analiz edildi.

2.6. Değerlendirme Yöntemleri

2.6.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Yoğun bakım ünitelerinde hastaların prognozu hakkında bilgi sahibi olmak ve organ yetmezliğini önceden tahmin etmek amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. 1985 yılında Knaus ve ark. (85)'nın geliştirdiği APACHE skorumlama sistemleri zaman içerisinde güncellenerek APACHE I-II-III-IV versiyonları oluşturulmuştur. Bunlar içerisinde APACHE II diğerlerinden daha yaygın şekilde tercih edilmektedir. Yoğun bakımdaki hastaların ilk gününde 12 değişken üzerinden hesaplanmaktadır: yaş, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, vücut ısı, inspire edilen oksijen

konsantrasyonu, arteriyel kan pH, serum bikarbonat seviyesi, sodyum, potasyum, kreatinin, hematokrit, beyaz küre parametreleri ve Glasgow Koma Skalası. En yüksek skor 71'dir, skorlar yükseldikçe kötü prognoza işaret etmektedir.

2.6.2. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)

1996 tarihinde, "European Society of Intensive Care Medicine" tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda da fonksiyonel olduğu izlenmiştir, bu nedenle, "ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer) değerlendirmektedir. Total skor 6-24 arasında değişmektedir, her organ sistemi 0-4 arasında bir skor ile değerlendirilir. Skor önceki 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (95). Yüksek skorlar prognozun kötü olduğuna işaret etmektedir.

2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda median ve minimum-maksimum değer (min-max), nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında "t testi" kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında "Mann Whitney U testi" ile karşılaştırıldı. Aynı grup içerisindeki karşılaştırmalarda normal dağılan parametrelerde "eşlerde t testi", normal dağılmayanlarda "Wilcoxon Signed Rank" testi kullanıldı. Nominal veriler iki grup arasında "Ki-kare testi" kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde ise "Pearson" ve "Spearman korelasyon testleri" tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $74,7 \pm 13,7$ yıl, kontrol grubunun $70,8 \pm 8,0$ yılı. Hastaların %48'i erkek, %52'si kadındı, kontrol grubunun ise %46'sı erkek, %54'ü kadındı. Hasta ve kontrol grubu yaş ($p=0,089$) ve cinsiyet ($p=0,841$) açısından benzerdi.

Hastaların median SOFA skoru 17,5, median APACHE skoru 5'ti. Hastaların %20'si sekiz günlük YBÜ yatışı sırasında kaybedilirken, %80'i yaşamaktaydı. Tablo 2'de hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri gösterildi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler

		Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	p-değeri
Yaş	Ort $\pm$ SS	74,7 $\pm$ 13,7	70,8 $\pm$ 8,0	0,089 ^a
Yaş grubu	N (%)			
30-39,9 yaş		2 (4)	-	
40-49,9 yaş		1 (1)	-	
50-59,9 yaş		3 (6)	3 (6)	
60-69,9 yaş		11 (22)	22 (44)	
70-79,9 yaş		10 (20)	15 (30)	
80-89,9 yaş		18 (36)	10 (20)	
90-99,9 yaş		5 (10)	-	
Cinsiyet	N (%)			0,841 ^b
Erkek		24 (48)	23 (46)	
Kadın		26 (52)	27 (54)	
SOFA	Med (min-max)	17,5 (5-37)	-	
APACHE	Med (min-max)	5 (2-12)	-	
Son durum	N (%)			
Exitus		10 (20)		
Yaşayan		40 (80)		

^aBağımsız gruplarda t testi

^bKi-kare testi

Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların 1.gündeki LH seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Sadece erkekler analiz edildiğinde LH seviyeleri hasta ve kontrol grubunda benzerken ($p=0,609$), kadınlar analiz edildiğinde, LH seviyesi hastalarda daha düşüktü ($p<0,001$).

Folikül stimulan hormon seviyeleri hastalarda kontrol grubundan daha düşük seviyede olduğu görüldü ($p<0,001$). Hem erkeklerde ($p=0,038$), hem de kadınlarda ($p<0,001$) FSH seviyesi kontrollerden daha düşüktü. Total testosteron seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Estradiol seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tiroid stimulan hormon seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,005$). Erkeklerde TSH seviyesi benzer bulunurken ($p=0,194$), kadınlarda TSH seviyesi kontrol grubundan daha düşüktü ($p=0,011$).

fT4 seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,046$). Erkeklerde fT4 seviyesi benzerken ($p=0,575$), kadınlarda fT4 seviyesi kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,027$).

Adrenokortikotropik hormon seviyeleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,540$).

Kortizol seviyesi hastalarda kontrol grubundan belirgin derecede daha yüksek izlendi ($p=0,014$). Hem erkek ($p=0,002$), hem de kadın hastalarda ($p<0,001$) kortizol seviyesi kontrol grubundan daha yüksekti.

Prolaktin seviyesi hastalarda kontrol grubundan belirgin derecede daha yüksek izlendi ($p<0,001$). Hem erkek ($p=0,021$), hem de kadın hastalarda ($p<0,001$) prolaktin seviyesi kontrol grubundan daha yüksekti.

Tablo 3. Birinci günde, hasta ve kontrol grubunda hormonların dağılımı ve analizi

Hormon		Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	p-değeri
LH (mIU/mL)	Med (min-max)	5,1 (0-47)	15,4 (1,4-49,9)	<0,001^a
Erkek		7,1 (0,07-37,6)	6,1 (1,4-46,1)	0,609 ^a
Kadın		2,9 (0-47)	22,7 (10,8-49,9)	<0,001^a
FSH (mIU/mL)	Med (min-max)	8,2 (0-78,6)	29,8 (5,4-96,5)	<0,001^a
Erkek		6,1 (1,1-46,3)	9,6 (5,4-73,5)	0,038^a
Kadın		20,1 (0-78,6)	50 (20,7-96,5)	<0,001^a
T. Testosteron (ng/dl)	Ort ± SS	161 ± 134	297 ± 88	<0,001^b
Estradiol	Med (min-max)	35 (11-638)	11 (11-107)	<0,001^a
TSH (IU/ml)	Med (min-max)	0,9 (0,01-43)	1,4 (0,2-8,7)	0,005^a
Erkek		0,9 (0,01-4,9)	1,3 (0,2-4,4)	0,194 ^a
Kadın		0,8 (0,01-43)	1,5 (0,5-8,7)	0,011^a
fT4 (ng/dl)	Med (min-max)	1,1 (0,7-2,1)	1,0 (0,7-1,5)	0,046^a
Erkek		1,0 (0,7-2,1)	1,0 (0,7-1,4)	0,575
Kadın		1,1 (0,7-1,7)	1,0 (0,8-1,5)	0,027^a
ACTH (ng/dl)	Med (min-max)	9,2 (0,8-387)	11,7 (5-183)	0,540 ^a
Erkek		8,5 (0,8-102)	11,7 (5-183)	0,555
Kadın		10,9 (5-387)	12,2 (5-27,2)	0,831
Kortizol (µg/dl)	Ort ± SS	27,4 ± 15,6	14,1 ± 4,6	0,014^b
Erkek		26,4 ± 15,8	15,1 ± 4,0	0,002^b
Kadın		28,3 ± 15,5	12,4 ± 4,7	<0,001^b
Prolaktin(ng/ml)	Med (min-max)	11,1 (2,1-110)	6,2 (2,6-33,8)	<0,001^a
Erkek		10,6 (2,9-37,2)	7,2 (2,7-33,8)	0,021^a
Kadın		11,3 (2,1-110)	5,8 (2,6-28,1)	<0,001^a

Not: Total Testosteron hasta grubunda 24 erkekte, kontrol grubunda 23 erkekte, estradiol hasta grubunda 26 kadında, kontrol grubunda 27 kadında ölçüldü.

^a Mann Whitney U testi

^b Bağımsız gruplarda t testi

Sekizinci gün hormon seviyeleri kontrol grubunun hormon seviyeleri ile karşılaştırıldı. LH seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük izlendi ($p<0,001$). FSH seviyesi hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Total testosteron seviyesi hastalarda daha düşük ($p=0,005$) saptanırken, estradiol seviyeleri hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). Sekizinci gün TSH seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında benzer izlendi ($p=0,262$). fT4 seviyeleri ise hastalarda daha yüksekti ($p=0,001$). ACTH seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlenmezken ($p=0,258$), kortizol seviyesi ($p=0,008$) ve prolaktin seviyesi ($p<0,001$) hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti.

Tablo 4. Sekizinci günde hastaların hormon seviyesinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Hormon		Hasta (n=40)	Kontrol (n=50)	p-değeri
LH	Med (min-max)	5,7 (0-39,3)	15,4 (1,4-49,9)	<0,001^a
FSH	Med (min-max)	6,2 (0-81,4)	29,8 (5,4-96,5)	<0,001^a
T. Testosteron	Ort $\pm$ SS	185 $\pm$ 141	297 $\pm$ 88	0,005^b
Estradiol	Med (min-max)	37 (11,8-333)	11 (11-107)	<0,001^a
TSH	Med (min-max)	1,3 (0,01-9,7)	1,4 (0,2-8,7)	0,262 ^a
fT4	Med (min-max)	1,1 (0,6-1,7)	1,0 (0,7-1,5)	0,001^a
ACTH	Med (min-max)	13,2 (5-270)	11,7 (5-183)	0,258 ^a
Kortizol	Ort $\pm$ SS	18,3 $\pm$ 10,6	14,1 $\pm$ 4,6	0,008^b
Prolaktin	Med (min-max)	10,2 (1-184)	6,2 (2,6-33,8)	<0,001^a

^a Mann Whitney U testi

^b Bağımsız gruplarda t testi

Hastaların 1.gün ve 8.gün hormon seviyeleri analiz edildiğinde, 8.gündeki TSH seviyesinin 1.günden anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,018$), 8.gündeki ACTH seviyesinin 1.günden anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,005$), 8.gündeki kortizol seviyesinin 1.günden anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p<0,001$) görüldü. LH seviyesinde 8.günde 1.güne kıyasla artış izlendi, ancak bu artış anlamlılık sınırına ulaşmadı ($p=0,076$). Bununla birlikte FSH ($p=0,320$), total testosteron ($p=0,485$), estradiol ($p=0,411$), fT4 ($p=0,128$) ve prolaktin ($p=0,950$) seviyeleri 8.günde anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 5. Hastalarda hormon seviyelerinin değişimi

Hormon		Hasta (1.gün)	Hasta (8.gün)	p-değeri
LH	Med (min-max)	5,1 (0-47)	5,7 (0-39,3)	0,076 ^a
FSH	Med (min-max)	8,2 (0-78,6)	6,2 (0-81,4)	0,320 ^a
T. Testosteron	Ort ± SS	161 ± 134	185 ± 141	0,485 ^b
Estradiol	Med (min-max)	35 (11-638)	37 (11,8-333)	0,411 ^a
TSH	Med (min-max)	0,9 (0,01-43)	1,3 (0,01-9,7)	0,018^a
ft4	Med (min-max)	1,1 (0,7-2,1)	1,1 (0,6-1,7)	0,128 ^a
ACTH	Med (min-max)	9,2 (0,8-387)	13,2 (5-270)	0,005^a
Kortizol	Ort ± SS	27,4 ± 15,6	18,3 ± 10,6	<0,001^b
Prolaktin	Med (min-max)	11,1 (2,1-110)	10,2 (1-184)	0,950^a

^a Wilcoxon testi^b Eşlerde t testi

Sekizinci günde kaybedilen hastalarla sağ kalan hastalar birinci gündeki hormon seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların LH (p=0,624), FSH (p=0,658), total testosteron (p=0,984), estradiol (p=0,900), TSH (p=0,254), ft4 (p=0,877), ACTH (p=0,285), kortizol (p=0,116) ve prolaktin (p=0,198) seviyelerinin benzer olduğu görüldü.

Tablo 6. Kaybedilen hastaların sağ kalanlarla birinci gün hormon seviyeleri açısından karşılaştırılması

		Hasta Ex (n=10)	Hasta Sağ kalan (n=40)	p-değeri
LH	Med (min-max)	4,7 (0,07-47)	5,2 (0-44,3)	0,624
FSH	Med (min-max)	11,9 (1,2-67,2)	8,2 (0-78)	0,658
T. testosteron	Ort ± SS	162 ± 128	161 ± 139	0,984
Estradiol	Med (min-max)	31 (11,8-638)	35 (11-300)	0,900
TSH	Med (min-max)	1,1 (0,1-4,3)	0,7 (0,01-43)	0,254
ft4	Med (min-max)	1,0 (0,8-1,6)	1,1 (0,7-2,1)	0,877
ACTH	Med (min-max)	12,2 (0,8-102)	8,9 (5-387)	0,285
Kortizol	Ort ± SS	34,3 ± 16,8	25,6 ± 14,9	0,116
Prolaktin	Med (min-max)	18,4 (5,3-37)	10,6 (2,1-110)	0,198

^a Mann Whitney U testi^b Bağımsız gruplarda t testi

Hasta grubunda, hastaların yaşı ile hormon seviyesi arasında korelasyon izlenmedi. Ancak kontrol grubunda, hastaların yaşı ile LH (p=0,001) ve FSH (p=0,012) seviyelerinin ters yönde korele olduğu görüldü.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda 1.gün hormon seviyelerinin yaş ile korelasyonu

		Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)
		yaş	
LH	rho	0,033	-0,446
	p	0,820	0,001
FSH	rho	0,168	-0,351
	p	0,244	0,012
T. testosteron	r	-0,077	-0,156
	p	0,721	0,476
Estradiol	rho	-0,055	-0,095
	p	0,791	0,637
TSH	rho	0,177	-0,012
	p	0,218	0,932
ft4	rho	0,018	-0,109
	p	0,900	0,451
ACTH	rho	-0,128	0,238
	p	0,376	0,096
Kortizol	r	0,060	0,134
	p	0,677	0,354
Prolaktin	rho	0,109	-0,050
	p	0,450	0,731

Rho; Spearmen testi korelasyon katsayısı, r: Pearson testi korelasyon katsayısı

Hastaların APACHE skoru ile 1.gün hormon seviyeleri arasındaki ilişki analiz edildi, Hasta grubunda APACHE skoru ile 1. gün ACTH (p=0,043) ve kortizol (p=0,531) seviyelerinin pozitif yönde korele olduğu görüldü. Ek olarak, 8. gün estradiol (p=0,019), ACTH (p=0,027) ve kortizol (p=0,008) seviyelerinin pozitif yönde korele olduğu görüldü.

Tablo 8. Hastalarda 1.gün ve 8.gün hormon seviyelerinin APACHE skorları ile korelasyonu

Hasta (n=50)			
			APACHE
LH	1.gün	rho	0,039
		p	0,787
	8.gün	rho	-0,311
		p	0,051
FSH	1.gün	rho	-0,068
		p	0,641
	8.gün	rho	-0,297
		p	0,063
T. testosteron	1.gün	rho	0,102
		p	0,634
	8.gün	rho	-0,096
		p	0,697
Estradiol	1.gün	rho	0,177
		p	0,386
	8.gün	rho	0,507
		p	0,019
TSH	1.gün	rho	0,253
		p	0,076
	8.gün	rho	0,177
		p	0,274
ft4	1.gün	rho	0,099
		p	0,494
	8.gün	rho	-0,079
		p	0,629
ACTH	1.gün	rho	0,287
		p	0,043
	8.gün	rho	0,349
		p	0,027
Kortizol	1.gün	rho	0,531
		p	<0,001
	8.gün	rho	0,415
		p	0,008
Prolaktin	1.gün	rho	0,200
		p	0,163
	8.gün	rho	0,052
		p	0,748

Rho; Spearmen testi korelasyon katsayısı,

Hastalarda SOFA skorunun 1.gün hormon seviyelerinin hiçbirisi ile ilişki olmadığı, 8.günde sadece estradiol ile pozitif yönde (p=0,006) korelasyon gösterdiği görüldü.

Tablo 9. Hastalarda 1.gün ve 8.gün hormon seviyelerinin SOFA skorları ile korelasyonu

Hasta (n=50)			
			SOFA
LH	1.gün	rho	0,101
		p	0,484
	8.gün	rho	-0,025
		p	0,879
FSH	1.gün	rho	-0,165
		p	0,251
	8.gün	rho	-0,188
		p	0,246
T. testosteron	1.gün	rho	-0,123
		p	0,565
	8.gün	rho	0,020
		p	0,934
Estradiol	1.gün	rho	0,313
		p	0,120
	8.gün	rho	0,575
		p	0,006
TSH	1.gün	rho	0,082
		p	0,569
	8.gün	rho	-0,124
		p	0,444
ft4	1.gün	rho	-0,093
		p	0,520
	8.gün	rho	-0,174
		p	0,282
ACTH	1.gün	rho	0,223
		p	0,119
	8.gün	rho	0,005
		p	0,977
Kortizol	1.gün	rho	0,216
		p	0,133
	8.gün	rho	0,214
		p	0,185
Prolaktin	1.gün	rho	0,141
		p	0,330
	8.gün	rho	0,168
		p	0,299

Rho; Spearmen testi korelasyon katsayısı,

4. TARTIŞMA

Sağlık bakım hizmetlerinin ve sağlık teknolojilerinin gelişimiyle yoğun bakıma kabul edilen hastaların önemli bir kısmı günümüzde sağ kalmaktadır. Bu şekilde hastalar ya iyileşmektedir ya da kritik hastalığın kronik fazına girmektedir. Kritik hastalığın kronik fazına giren hastalarda kritik hastalığın tetikleyicisi ortadan kalksa bile haftalar sürebilen vital organ desteği gerekebilmektedir. Bu aşama iyileşmeye katkısı olmayan, belki de iyileşmeyi yavaşlatan bir takım endokrin ve metabolik değişimlerle karakterizedir. İskelet kası ve organlardan büyük miktarlarda protein katabolize olurken, yağ miktarı kısmen korunmaktadır (96). Böyle bir yanıt ise vital organ fonksiyonlarını etkilemekte, güçsüzlüğü arttırmakta, rehabilitasyonu yavaşlatmaktadır (97). Benzer şekilde, kritik hastalığın kronik döneminde akut döneme kıyasla daha farklı endokrin yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Kronik dönemdeki endokrin değişikliklerin aydınlatılması hastaların sağ kalımı açısından önemlidir. Ancak kritik hastalıkların kronik dönemindeki endokrin yanıtlar tam olarak bilinmemektedir. Mevcut çalışmaların çoğu ise cerrahi yoğun bakımlarda yapılmıştır.

Çalışmamızda bu nedenle dahili yoğun bakım ünitesindeki hastaların hem akut hem de kronik dönemdeki hormon seviyelerinin değerlendirilmesi, kronik dönemdeki hormon davranışının değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında akut dönemi yansıtan birinci günde ve kronik dönemi yansıtan sekizinci günde hormon seviyeleri analiz edildi. Akut dönemde kritik hastalarda, kontrollere kıyasla LH, FSH, total testosteron, TSH seviyelerinin daha düşük, estradiol, fT4, kortizol ve prolaktin seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Kronik dönemde ise benzer şekilde hastalarda LH, FSH, total testosteron seviyelerinin daha düşük, estradiol, fT4, kortizol ve prolaktin seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Yoğun bakım hastalarında 8.günde, birinci güne kıyasla LH, FSH, total testosteron, estradiol, fT4, prolaktin seviyeleri değişim göstermezken, TSH ve ACTH seviyelerinde artış, kortizol seviyelerinde ise azalma izlenmiştir.

Akut stres durumuna dolaşımdaki fT3 seviyelerinde düşme, metabolik olarak inaktif olan rT3 seviyelerinde artış izlenmektedir. Eş zamanlı olarak, fT4 ve TSH seviyelerinde kısa ve hızlı bir artış izlenmektedir (98, 99). Kritik hastalığın uzaması durumunda ise fT3 seviyeleri daha da azalmakta ve azalışa fT4 seviyelerinde azalma eşlik etmektedir. Normal durumlarda oldukça stabil olan ve TRH'ın kontrolü altında olan TSH seviyesi ise kritik hastalığın kronik döneminde sıklıkla azalma

göstermektedir. Ancak, iyileşen hastalarda ise TSH seviyelerinin tekrar artış gösterdiği ifade edilmiştir (100, 101). Çalışmamızda izlenen 8.günde TSH'nın 1.güne kıyasla artması iyileşen hastalarda izlenen bu TSH artışıyla benzetilmektedir. Kritik hastalığın akut fazında TSH'nın hastalık şiddetiyle korele olduğu, kronik fazda ise iyileşmenin bir göstergesi olabileceği daha önce ifade edilmiştir (102). Kritik hastalıkta salisilat, fenitoin, karbamazepin, furosemid gibi medikal tedaviler ve kritik hastalığın meydana getirdiği katabolizma sonucunda tiroid hormon binding globülin, transtiretin gibi taşıyıcı proteinlerin seviyesi azalmaktadır. Sonuç olarak total T4 miktarı azalırken, fT4 miktarında akut bir artış izlenmektedir. Ek olarak, dolaşımdaki yağ asidi miktarının artması, tiroid tarafından iyodin alımının bozulması ve tiroid hormonlarının periferik metabolizmasındaki değişimlerin T4 miktarını azaltırken, fT4 seviyesinde akut bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir (103-105). Kritik hastalık uzadığında ise fT4 seviyelerinde tekrar normale dönüş yaşanmakta, bazı hastalarda ise normalin altına inebilmektedir. Uzun dönemde fT4 seviyelerindeki azalmada özellikle hipotalamus-hipofiz aksının baskılanması önemli bir nedendir (106). Tiroid aksında iyileşme sıklıkla TSH seviyelerindeki yükselme ile başlamaktadır. Bu yükselmeyi fT4 seviyelerindeki artış izlemektedir. T4 ve TSH yarı ömürleri farklı olan iki hormondur. TSH yarı ömrü saatler seviyesindeyken, T4 hormonunun günler seviyesindedir. Bu nedenle iyileşme sırasında TSH artışından sonra total T4 ve fT4 artışı izlenmekte ve iyileşme sırasında primer hipotiroidizmi taklit eden bir tiroid hormon profili izlenebilmektedir (102). Çalışmamızda kronik dönemde TSH artışı izlenmesi, ancak fT4 artışının henüz izlenmemesi bahsedilen bu iyileşme dönemi ve T4'ün yarı ömrünün uzun olmasıyla ilişkili olabilir. Diğer taraftan çalışmamızda sıklıkla yoğun stres kaynağı ile karakterize cerrahi yoğun bakımların aksine, hipotalamus-hipofiz hormon aksını etkileyebilecek hastalık profili de olabilen dahili yoğun bakım hastaların incelenmesi bu farklılığa etkisi olmuş olabilir.

Kritik hastalarda tiroid aksında değişiklikler olduğu gibi hipotalamus-hipofiz-gonadal aksta da değişimlerin olduğu daha önce ifade edilmiştir. 2016 yılında Raj ve ark. (76)'nın tarafından yapılan çalışmada, dahili yoğun bakıma kabul edilen, 60 yaşın üzerindeki 30 postmenopozal kadında LH, FSH, estradiol, kortizol ve prolaktin hormon seviyeleri değerlendirilmiştir ve benzer yaşlardaki sağlıklı 35 kadınla hormon seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada LH, FSH seviyelerinin daha düşük estradiol ve kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğunu, prolaktin seviyelerinin ise kontrol grubuyla benzer olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular çalışmamızda izlenen bulgularla

örtüşmektedir. Çalışmamızda bu bulgulara ek olarak 1. ve 8. günde prolaktin seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu izlenmiştir. Raj ve ark. (76)'nın çalışmasında değerlendirmelerin 5.günde yapılması sonuçların akut ve kronik faz arasında bir yere konumlandırmaktadır. Ayrıca prolaktinin önemli bir stres hormonu olduğu ve akut kritik hastalarda yükseldiği daha önce çok sayıda çalışma tarafından belirtilmiştir (107-109). Akbaş ve ark. (107)'nin çalışmasında yoğun bakıma KOAH alevlenmesi nedeniyle kabul edilen 21 hastada yoğun bakım kabulü sırasında ve taburculukları sırasında LH, FSH, estradiol prolaktin, testosteron seviyeleri değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Hastaların kabulü sırasında, kadın hastalarda kontrollere kıyasla LH, FSH seviyeleri daha düşük prolaktin seviyeleri daha yüksek, estradiol seviyeleri benzer bulunmuştur. Erkek hastalarda kontrollere kıyasla prolaktin seviyesi daha yüksek izlenmiştir. Taburculuk sırasında ise, kadınlarda FSH seviyeleri daha düşük, estradiol seviyesi daha yüksek, prolaktin seviyeleri benzer bulunurken, erkek hastalarda prolaktin seviyeleri daha yüksek izlenmiştir. Testosteron seviyeleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Almoosa ve ark. (74)'nin 2014 yılındaki çalışmasında 30 yoğun bakım hastasında 1. ve 3.günde alınan serum örneklerinde testosteron seviyesinin düşük olduğu ifade edilmiştir. Nierman ve ark. (110)'nin çalışmasında ise kronik kritik hastalarda testosteron seviyeleri incelenmiştir. Çalışmada median 40 gün yatırılan 30 ventilatör bağımlı erkekte hipotestosteronemi sıklığının oldukça yüksek olduğu izlenmiştir. Lupa ve ark. (111)'nin çalışmasında yoğun bakımda hem akut hem de kronik dönemde erkeklerde testosteron seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Ferro ve ark. (112)'nin 2009 yılında, ortalama yaşları 70 olan 30 erkek yoğun bakım hastasında testosteron seviyesinin azaldığını göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca östrojen seviyelerinin tüm hastalarda normal seviyenin üzerinde olduğu görülmüştür. Testosteron, LH ve FSH seviyelerindeki azalma, eş zamanlı olarak östrojen seviyelerindeki artış, kritik hastalığın etkisiyle hipofizin baskılanması ve periferal androjenlerin aromataz ile östrojenlere dönüşümünün artması ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda hem birinci günde, hem de sekizinci günde hastalarda total testosteron seviyelerinin daha düşük, estradiol seviyelerinin daha yüksek olması bu bulgularla örtüşmekte ve hipofiz-gonadal aksın baskılandığını ve periferal androjenlerin östrojene dönüştüğünü desteklemektedir.

Kritik hastalık sırasında normal kortizol yanıtının değiştiği uzun zamandır bilinmektedir. Uzun süreli kritik hastalık sırasında izlenen nöroendokrin özelliklerin ilk saatlerde veya günlerde izlenen özelliklerden farklı seyretmektedir. Kritik hastalığın akut fazında hem ACTH, hem de kortizol seviyeleri artış göstermektedir. Kortizoldeki yükseklik günün her saatinde izlenmektedir. Bu nedenle ACTH ve kortizolün sirkadiyen ritmi azalmaktadır. Kritik hastalık uzadıkça ACTH seviyeleri azalmaktadır ancak kortizol seviyeleri hala yüksek seyretmektedir (113-115). Sıklıkla izlenen tablo yüksek kortizol seviyeleri, düşük ACTH seviyeleridir. Aslında kritik hastalık sırasında kortizol üretiminde belirgin bir artış olmadığı, bu durumun kritik hastalık durumunda kortizol taşıyıcı proteinlerden daha fazla kortizolün salınması nedeniyle görüldüğü ifade edilmiştir (53). Diğer taraftan endotelin ve atrial natriüretik peptid gibi adrenal korteks dışı kaynaklardan kortizol üretildiği ifade edilmiştir. Bir diğer mekanizma ise yoğun bakım hastalarında inflamatuvar sitokinlerin artış göstererek periferik kortizol metabolizmasının ve reseptör afinitesinin değişmesi olduğu ileri sürülmüştür. Kritik hastalarda kortizolün dolaşımdan temizlenmesinde sorun olduğu ifade edilmiştir (116). Bu nedenle ACTH'dan bağımsız olarak yükselen kortizol seviyelerinin ACTH seviyelerini baskıladığı düşünülebilir. Çalışmamızda 1. ve 8. günde kortizol seviyelerinin yüksek olması literatür ile uyum içindeydi. Ancak ACTH seviyelerinde literatürde bahsedildiği gibi akut dönemde bir artış, kronik fazda bir azalma izlenmedi. ACTH seviyelerinin düşük kalması adrenal atrofi ve adrenal yetmezlik için önemli bir göstergedir (53). Ancak yoğun bakım sırasında iyileşen hastalarda ACTH seviyelerinin artarak, kortizol seviyelerinin ise azalarak normale dönmesi beklenmektedir. Yine 8.günde 1.güne kıyasla kortizol seviyelerinin azalması, ACTH üzerindeki negatif feedback'in ortadan kalktığına da işaret edebilir. Diğer taraftan ACTH ölçümleri diğer hormon ölçümlerinin aksine ön hazırlık gerektirmektedir, sürekli soğuk zincirin uygulanması gerekmektedir. Ancak buna rağmen ACTH ölçümlerinin laboratuvarlar arasında ve laboratuvar için de büyük farklılık gösterdiği ifade edilmektedir (117). Bu nedenle sonuçlarımız dikkatli yorumlanmalıdır.

Kortizol bilinen en iyi stres hormonları arasındadır. Kortizol seviyelerindeki yükselmenin mortaliteyi arttırdığı, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Yanık hastalarında, plazma kortizol konsantrasyonlarının yanık alanıyla orantılı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (118, 119). Cerrahi uygulanan hastalarda benzer şekilde kortizol seviyesinin cerrahi stresin büyüklüğünü yansıttığı bildirilmiştir (120, 121).

Septik şokta ise yükselen kortizol seviyelerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmamızda da benzer şekilde APACHEII skoruyla değerlendirilen hastalık şiddetinin hem ACTH hem de kortizol seviyeleriyle korelasyon gösterdiği görülmüştür. LH, FSH, prolaktin ile SOFA ve APACHE arasında yani hastalık şiddetiyle ilişki saptanamamasında gonadotropların ve laktotropların ileri yaşlarda atrofiye uğraması önemli bir neden olabilir (123).

Çalışmamızda 8 gün içerisinde hastaların %20'si kaybedildi. Kaybedilen hastalarla sağ kalan hastaların hormon seviyeleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ancak daha önce yoğun bakım hastalarında sağ kalan ve ölenler arasında farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Sanchez-Hurtada ve ark. (124)'nın 2018 yılında yaptıkları çalışmada kaybedilen hastalarda estradiol seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Journey ve ark. (125)'nin kaybedilen hastalarda kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğunu, yüksek kortizol seviyelerinin mortalite üzerinde belirleyici olduğunu ifade etmiştir. Gutch ve ark. (126)'nın yakın zamanda yaptıkları çalışmada fT3 ve fT4 seviyelerinin mortalite üzerinde belirleyici olduğunu, fT3 ve APACHE-II kombinasyonunun mortalite tahmininde en iyi olasılığa sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda hastalar uzun süreli takip edilmiştir ve bu çalışmaların çoğu cerrahi yoğun bakımda yapılmıştır. Çalışmamızda ise sadece 8 günlük kısa bir süre içinde kaybedilen hastalarla sağ kalanların ilişkisi değerlendirilmiştir. Değerlendirme süresinin kısa olması, hasta sayısının az olması, kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında hormon seviyeleri açısından farklılık bulunamamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi; çalışmamızdaki hasta sayısı kısmen azdı. Ancak daha az hasta ile gerçekleştirilen çalışmalar mevcuttu. İkincisi; kronik dönemi yansıması için hormon seviyeleri 8.günde tekrar değerlendirildi. Ancak kronik dönemin 10.gün veya 2. hafta olduğunu ileri süren yazarlar mevcuttur. 8 güne ek olarak 2. haftada ölçümlerin yapılması kronik döneme daha iyi ışık tutabilirdi. Üçüncüsü; çalışmamızda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının değerlendirilmesinde TSH ve fT4 tercih edilmiştir. Ancak fT3 seviyelerinin de incelenmesi bu hormon aksının daha iyi aydınlatılmasını sağlayabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda, dahili yoğun bakım ünitesindeki hastalarda akut dönemde kontrollere kıyasla LH, FSH, testosteron ve TSH seviyelerinin daha düşük, estradiol, fT4, kortizol ve prolaktin seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü. Kronik dönemde ise yine LH, FSH, testosteron seviyelerinin daha düşük, estradiol, fT4,

kortizol ve prolaktin seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca hastalarda 8.günde TSH ve ACTH seviyelerinin 1. güne kıyasla artış gösterdiği, kortizol seviyelerinin ise azaldığı izlendi.

Yoğun bakım hastalarında hormon seviyelerindeki değişim hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak dahili yoğun bakım hastalarındaki özellikle kronik dönemdeki hormon yanıtlarını ve değişimlerini inceleyen kapsamlı çalışma sayısı azdı. Çalışmamız dahili yoğun bakım hastalarında özellikle kronik dönemdeki hormon seviyeleri hakkındaki verileri genişletmiştir. Hormon seviyelerindeki değişimlerin bilinmesi hastaların tedavisi açısından önemli olabilir. Ayrıca yoğun bakım yatışları sırasında izlenen hormon seviyelerindeki değişimin bilinmesi hipotalamus-hipofiz-periferel akslardaki patolojilerin erken teşhisine olanak sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1569-1582.
2. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 182: 446–454.
3. Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, Bailey M, van Lint A, Chavan S, Bellomo R. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet: Respiratory Medicine* 2016; 4: 566–573.
4. Téblick A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect* 2019; 8(8): 131–143.
5. Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(1): 151-156.
6. Elbuken G, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6(1): 35-48.
7. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care* 2017; 37: 270-276.
8. Smith G, Nielsen M. ABC of intensive care. Criteria for admission. *BMJ* 1999; 318(7197): 1544–1547.
9. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage Task force of the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27(3): 633–638.
10. Haupt MT, Bekes CE, Brill R, Carl LC, Gray AW, Jastremski MS, et al. Guidelines on critical care services and personnel: recommendations based on a system of categorization of three levels of care. *Crit Care Med* 2003; 31(11): 2677–2683.

11. Valentin A, Ferdinande P. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med* 2011; 37(10): 1575–1587.
12. Thompson DR, Hamilton DK, Cadenhead CD, Swoboda SM, Schwindel SM, Anderson DC, et al. Guidelines for intensive care unit design. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1586–1600.
13. Ferri M, Zygun DA, Harrison A, Stelfox HT. Evidence-based design in an intensive care unit: end-user perceptions. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 57.
14. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice. Endocrin Metabol* 2006; 2: 20–31.
15. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83 1827–1834.
16. Maddens M, Sowers J. Catecholamines in critical care. *Critical Care Clinics* 1987; 3: 871–882.
17. Gheorghita V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Caruntu FA. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs* 2015; 5: 17–25.
18. Singer M. Critical illness and flat batteries. *Critical Care* 2017; 21: 309.
19. Thiessen SE, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Mol Bas Dis* 2017; 1863: 2534–2545.
20. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endoc Rev* 1998; 19: 717–797.
21. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *Journal of Clinical Endocrinol Metabol* 2000; 85: 4908–4911.
22. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.

23. Teng Chung T, Hinds CJ. Treatment with GH and IGF-1 in critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22: 29–40.
24. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, Buchanan C. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 47–54.
25. Timmins AC, Cotterill AM, Hughes SC, Holly JM, Ross RJ, Blum W, Hinds CJ. Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factors-I and -II, alterations in insulin-like growth factor binding proteins. binding protein 3 protease. *Crit Care Med* 1996; 24: 1460–1466.
26. Bentham J, Rodriguez-Arnan J, Ross RJ. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism. *Hormone Research* 1993; 40: 87–91.
27. Van den Berghe G. Growth hormone secretagogues in critical illness. *Hormone Research* 1999; 51: 21–28.
28. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83: 309–319.
29. Hill NE, Murphy KG, Singer M. Ghrelin, appetite and critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 199–205.
30. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New England J Med* 1999; 341: 785–792.
31. Van den Berghe G, de Zegher F, Bowers CY, Wouters P, Muller P, Soetens F, et al. Pituitary responsiveness to GH-releasing hormone, GH-releasing peptide-2 and thyrotrophin-releasing hormone. in critical illness. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 341–351.
32. Zhou M, Aziz M, Ochani M, Yang WL, Sharma A, Wang P. The protective role of human ghrelin in sepsis: restoration of CD4 T cell proliferation. *PLoS ONE* 2018; 13: e0201139.

33. Narula T, de Boisblanc BP. Ghrelin in critical illness. *Am J Res Cell Molec Biol* 2015; 53: 437–442.
34. Samuels MH, Veldhuis JD, Henry P, Ridgway EC. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha-subunit. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 425–432.
35. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003; 88: 3202–3211.
36. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, Solomon DH, Chua GN, Mead JF. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 60: 666–672.
37. Bartalena L, Martino E, Brandi LS, Falcone M, Pacchiarotti A, Ricci C, et al. Lack of nocturnal serum thyrotropin surge after surgery. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70: 293–296.
38. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *New England J Med* 2016; 374: 1111–1122.
39. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New England J Med* 2011; 365: 506–517.
40. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid* 2008; 18: 123–129.
41. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 599–612.
42. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, Ellger B, Langouche L, D'Hoore A, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 243–250.

43. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 3330–3333.
44. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia* 1993; 48: 373–376.
45. Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98: 1006–1013.
46. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Darras VM, Van den Berghe G. Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness. *Thyroid* 2008; 18: 551–560.
47. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Van Herck E, Coopmans W, Darras V, et al. Tissue deiodinase activity during prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone-releasing peptide 2. *Endocrinol* 2005; 146: 5604–5611.
48. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Visser TJ, Darras VM, Van den Berghe G. Effects of substitution and high-dose thyroid hormone therapy on deiodination, sulfoconjugation, and tissue thyroid hormone levels in prolonged critically ill rabbits. *Endocrinol* 2008; 149: 4218–4228.
49. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone. in patients with protracted critical illness. . *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1311–1323.
50. Gambacciani M, Liu JH, Swartz WH, Tueros VS, Rasmussen DD, Yen SS. Intrinsic pulsatility of ACTH release from the human pituitary in vitro. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 557–563.
51. Novoselova T, King P, Guasti L, Metherell LA, Clark AJL, Chan LF. ACTH signalling and adrenal development: lessons from mouse models. *Endocrine Connections* 2019; 8: 122–130.

52. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *New England J Med* 1997; 337: 1285–1292.
53. Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenocortical stress response during the course of critical illness. *Comprehensive Physiology* 2017; 8: 283–298.
54. Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, Wouters PJ, Vanmarcke D, Debaveye Y, et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Int Care Med* 2018; 44: 1720–1729.
55. Boonen E, Van den Berghe G. Mechanisms in Endocrinology: New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1–9.
56. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *New England J Med* 2013; 368: 1477–1488.
57. Jenniskens M, Weckx R, Dufour T, Vander Perre S, Pauwels L, Derde S, et al. The hepatic glucocorticoid receptor is crucial for cortisol homeostasis and sepsis survival in humans and male mice. *Endocrinol* 2018; 159: 2790–2802.
58. Ledderose C, Mohnle P, Limbeck E, Schutz S, Weis F, Rink J, et al. Corticosteroid resistance in sepsis is influenced by microRNA-124-induced downregulation of glucocorticoid receptor-alpha. *Crit Care Med* 2012; 40: 2745–2753.
59. Cohen J, Pretorius CJ, Ungerer JP, Cardinal J, Blumenthal A, Presneill J, et al. Glucocorticoid sensitivity is highly variable in critically ill patients with septic shock and is associated with. disease severity. *Crit Care Med* 2016; 44: 1034–1041.
60. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nature Reviews: Endocrinol* 2019; 15: 417–427.
61. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *New England J Med* 2018; 378: 797–808.
62. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *New England J Med* 2018; 378: 809–818.

63. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997; 42: 27–31.
64. Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, De Samblanx E, et al Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99: 4214–4222.
65. Sassin JF, Frantz AG, Kapen S, Weitzman ED. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metabol* 1973; 37: 436–440.
66. Meites J. Neuroendocrine control of prolactin in experimental animals. *Clin Endocrinol* 1977; 6: 9–18.
67. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endoc Rev* 1998; 19: 225–226.
68. Nguyen DN, Huyghens L, Schiettecatte J, Smits J, Vincent JL. High prolactin levels are associated with more delirium in septic patients. *J Crit Care* 2016; 33: 56–61.
69. Mpouzika MD, Papathanassoglou ED, Giannakopoulou M, Bozas E, Middleton N, Boti S, et al. Altered serum stress neuropeptide levels in critically ill individuals and associations with lymphocyte populations. *Neuropeptides* 2013; 47: 25–36.
70. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978; 202: 631–633.
71. Clarke IJ. Two decades of measuring GnRH secretion. *Reproduction Supplement* 2002; 59: 1–13.
72. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endoc Metabol* 1993; 76: 1548–1554.
73. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surger* 1999; 134: 1342–1347.
74. Almoosa KF, Gupta A, Pedroza C, Watts NB. Low testosterone levels are frequent in patients with acute respiratory failure and are associated with poor outcomes. *Endoc Pract* 2014; 20: 1057–1063.

75. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 60: 444–450.
76. Raj MN, Suresh V, Mukka A, Reddy A, Sachan A, Mohan A, et al. Evaluation of activity of hypothalamo-pituitary-gonadal axis in postmenopausal women suffering from severe acute illness. *Ind J Med Res* 2016; 143: 66–71.
77. Wolf SE, Edelman LS, Kemalyan N, Donison L, Cross J, Underwood M, et al Effects of oxandrolone on outcome measures in the severely burned: a multicenter prospective randomized double-blind trial. *J Burn Care Res* 2006; 27: 131–139.
78. Herndon DN, Voigt CD, Capek KD, Wurzer P, Guillory A, Kline A, et al Reversal of growth arrest With the combined administration of oxandrolone and propranolol in severely burned children. *Ann Surgery* 2016; 264: 421–428.
79. Weniger M, Angele MK, Chaudry IH. The role and use of estrogens following trauma. *Shock* 2016; 46: 4–11.
80. Wigginton JG, Pepe PE, Idris AH. Rationale for routine and immediate administration of intravenous estrogen for all critically ill and injured patients. *Crit Care Med* 2010; 38: 620–629.
81. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Iranmanesh A, et al. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine. and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 655–669.
82. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; 14(2): 207-210.
83. Varghese YE, Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary. ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33(2): 248–253.
84. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591–597.

85. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
86. Le Gall J-R, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975–977.
87. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
88. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985; 13: 519–525.
89. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270: 2478–2486.
90. Lipshutz AK, Feiner JR, Grimes B, Gropper MA. Predicting mortality in the intensive care unit: a comparison of the University Health Consortium expected probability of mortality and the Mortality Prediction Model III. *J Intensive Care* 2016; 4: 35.
91. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638–1652.
92. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
93. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicentric, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800.
94. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome. *JAMA* 2001; 286: 1754–1758.

95. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
96. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med* 2013; 41: 2298–2309.
97. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310: 1591–1600.
98. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(6): 1043-1049.
99. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4198-4205.
100. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(6): 1229-1235.
101. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(4): 717-722.
102. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011; 10(2): 117-124.
103. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the “euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-171.
104. Kaptein EM, Grieb DA, Spencer C, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-771.

105. Chopra IJ, Teco GN, Mead JF, Huang TS, Beredo A, Solomon DH. Relationship between serum-free fatty acids and thyroid hormone-binding inhibitor in nonthyroid illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 980-984.
106. Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 218-226.
107. Akbaş T, Karakurt S, Unlügüzel G, Celikel T, Akalin S. The endocrinologic changes in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2010; 7: 240–247.
108. Sahana PK, Ghosh A, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chowdhury BR, Chowdhury S. A study on endocrine changes in patients in intensive care unit. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 362–364.
109. Güven M, Bayram F, Unlühizarci K, Keleştimur F. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 598–601.
110. Nierman DM, Mechanick JI. Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit Care Med* 1999; 27(11): 2418-2421.
111. Luppä P, Munker R, Nagel D, Weber M, Engelhardt D. Serum androgens in intensive-care patients: correlations with clinical findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(4): 305-310.
112. Ferro B, Bernardeschi G, Mori R. Sexual hormone pattern in chronic critically ill patients. *Crit Care* 2009; 13: 458.
113. Van den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827–1834.
114. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 39–45.
115. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the “eucorticoid” state. *J Trauma* 2001; 51: 800–814.
116. Johnson KL, Renn C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clin Issues* 2006; 17(1): 39-49.

117. Pecori Giraldi F, Saccani A, Cavagnini F. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 505-512.
118. Vaughan GM, Becker RA, Allen JP, Goodwin CW, Pruitt BA, Mason AD. Cortisol and corticotrophin in burned patients. *J Trauma* 1982; 22: 263-273.
119. Widmer IE, Puder JJ, Konig C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, Muller B. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 4579-4586.
120. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1273-1278.
121. McIntosh TK, Lothrop DA, Lee A, Jackson BT, Nabseth D, Egdahl RH. Circadian rhythm of cortisol is altered in postsurgical patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 53: 117-122.
122. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583.
123. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731.
124. Sánchez-Hurtado LA, Lugo-Cob R, Tejeda-Huezo BC. Serum estradiol level at intensive care unit admission and mortality in critically ill Patients. *Ind J Crit Care Med* 2018; 22(2): 96-99.
125. Journey TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92(2): 292-295.
126. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic Value of Thyroid Profile in Critical Care Condition. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22(3): 387-391.

6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlk ve ortaokulu Elazığ'da Vali Tevfik Gür İlköğretim Okulu'nda okudum. Liseyi Elazığ Balakgazi Lisesi'nde okudum. Üniversite eğitimime 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2015 yılında mezun oldum. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde uzmanlık eğitimime başlamış olup halen devam etmekteyim.

