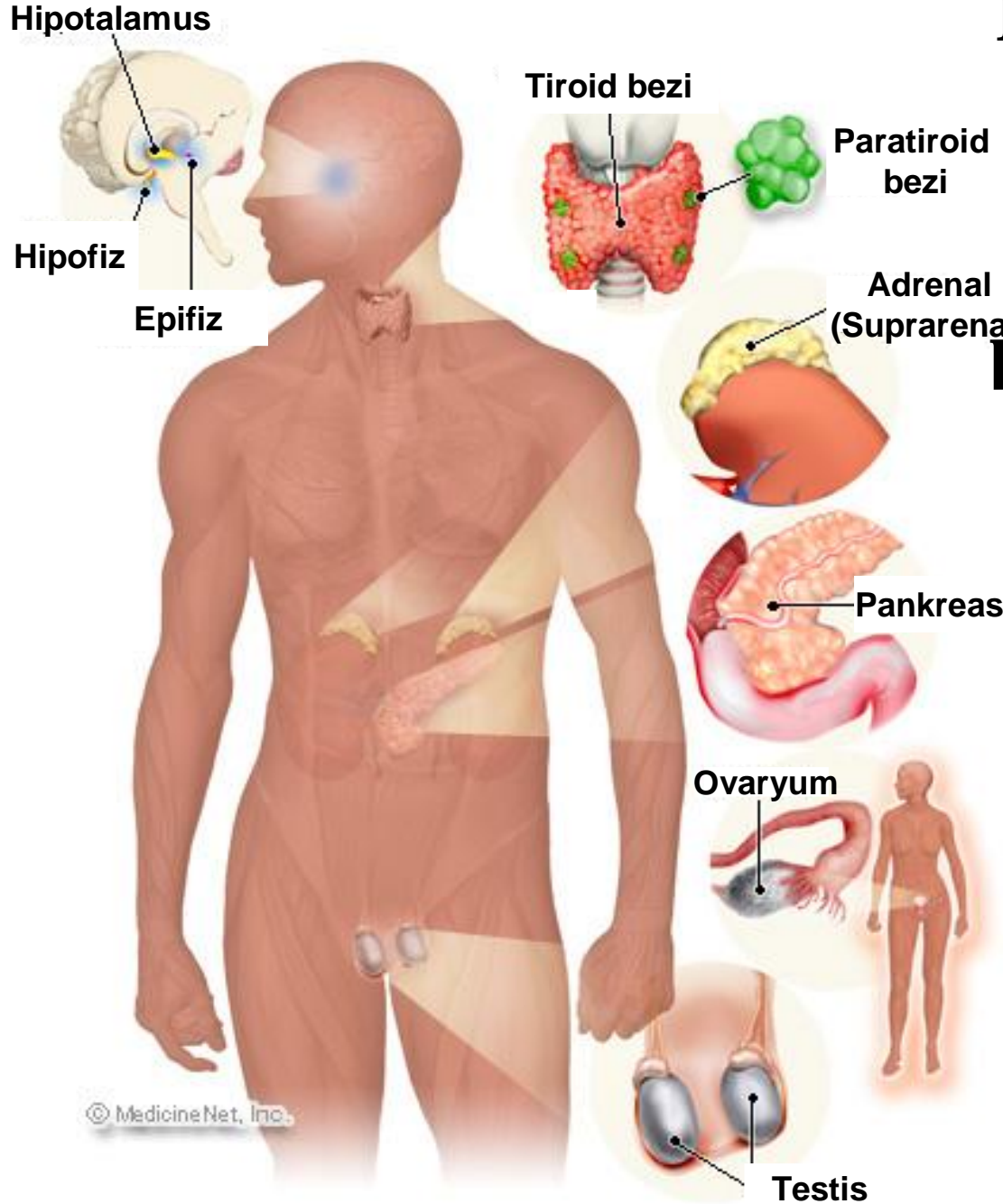




Kritik Hastada Endokrin Sistem Değişiklikleri

Dr. Selim TURHANOĞLU
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Endokrin Sistem



Birçok fizyolojik işlemi düzenler

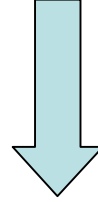
Endokrin bezlerin bir çoğu hipotalamus-hipofiz yolu ile kontrol edilir

Kritik hastalıkta endokrin fonksiyon kontrolü ve etkilerinde belirgin değişiklikler olur

Kritik hastalık

Kritik hastalık

Stres yanıt



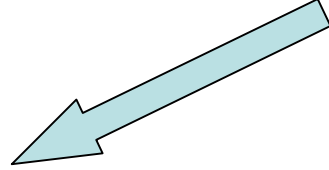
Kritik hastalık

Stres yanıt

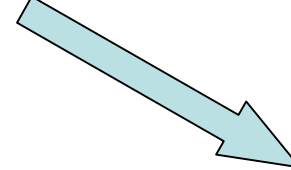


**Akut Dönem
(ilk saatler ve günler)**

Derlenme



ölüm



Kritik hastalık

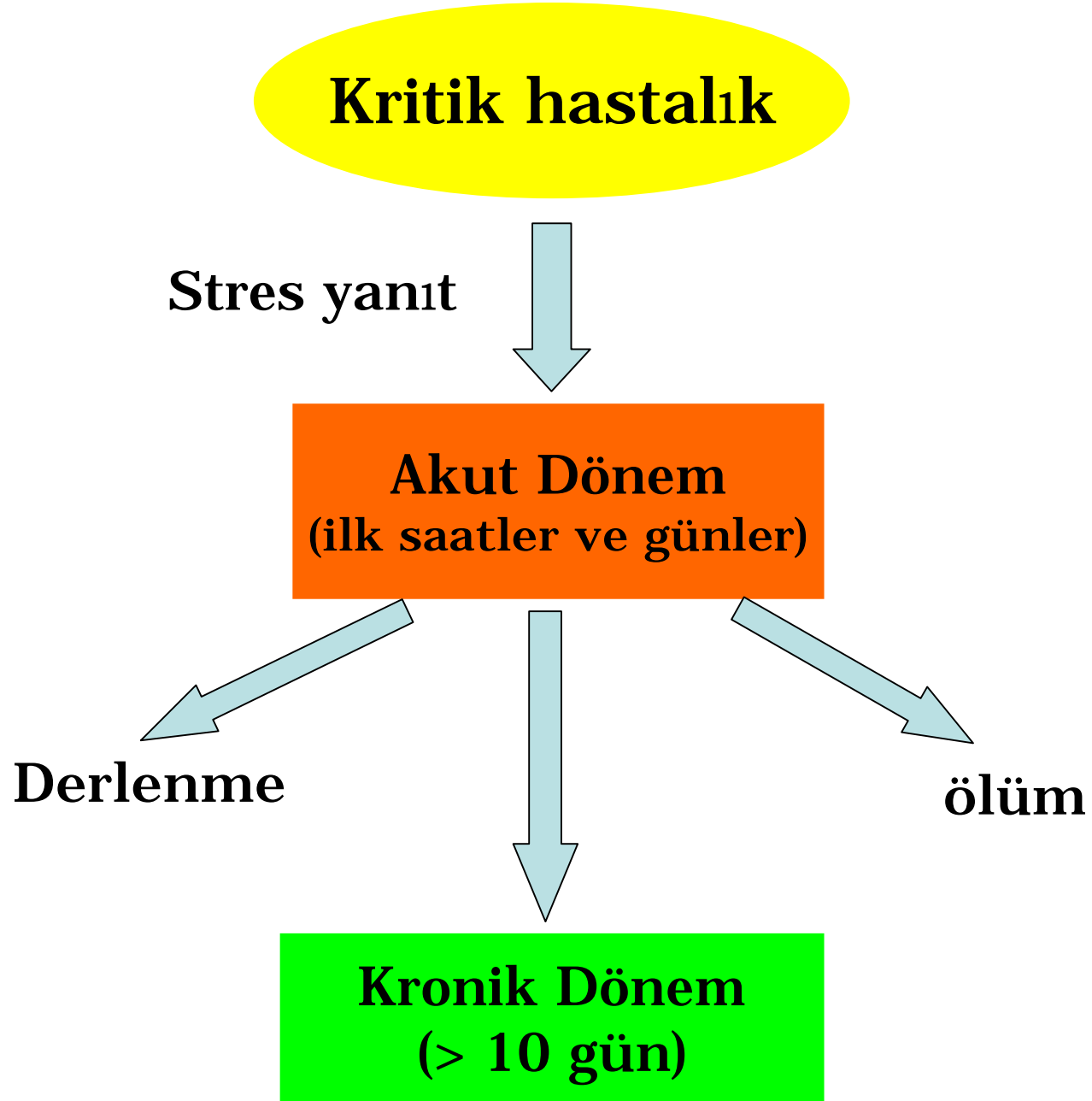
Stres yanıt

**Akut Dönem
(ilk saatler ve günler)**

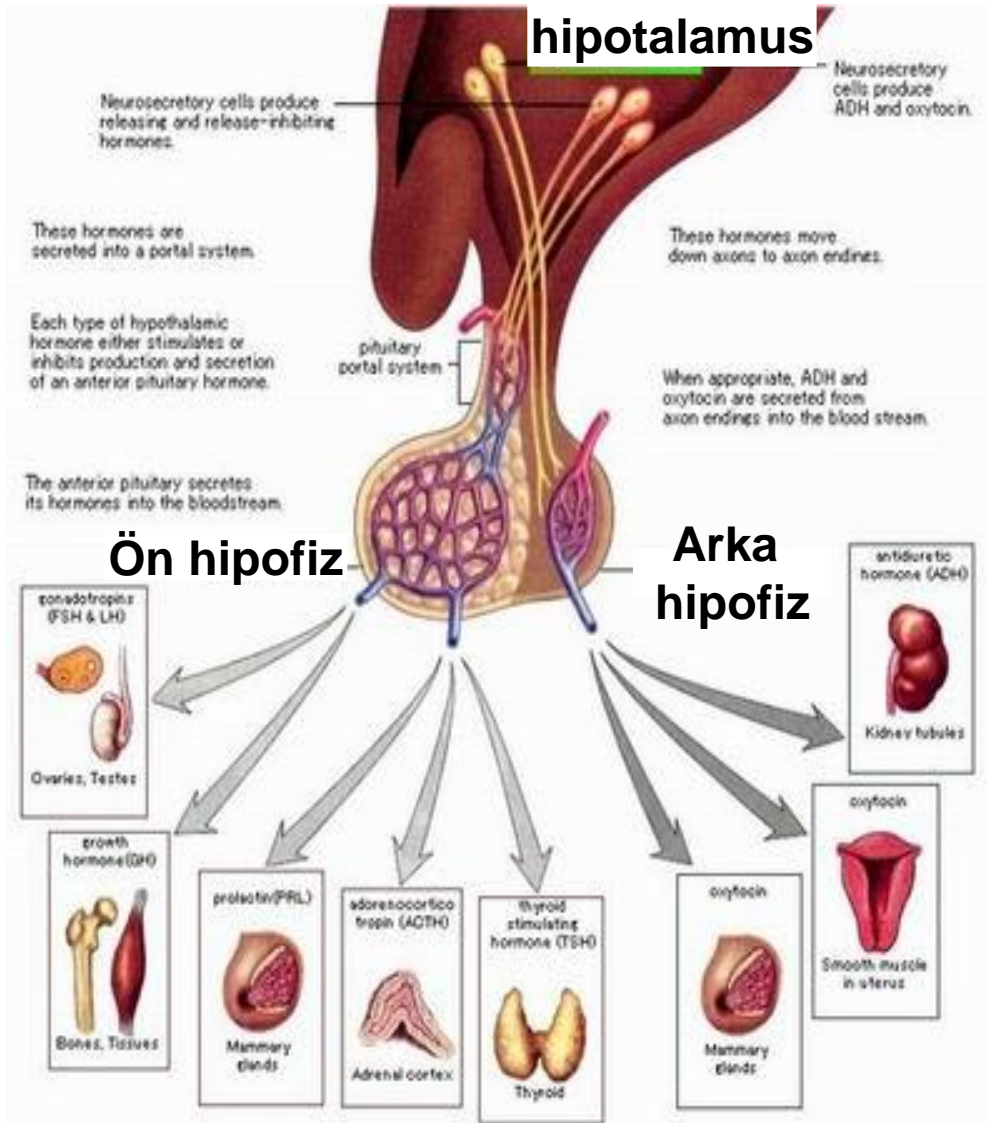
Derlenme

ölüm

**Kronik Dönem
(> 10 gün)**



Kritik hastalıkta endokrin değişiklikler



- Ön hipofizden salınan hormonlar

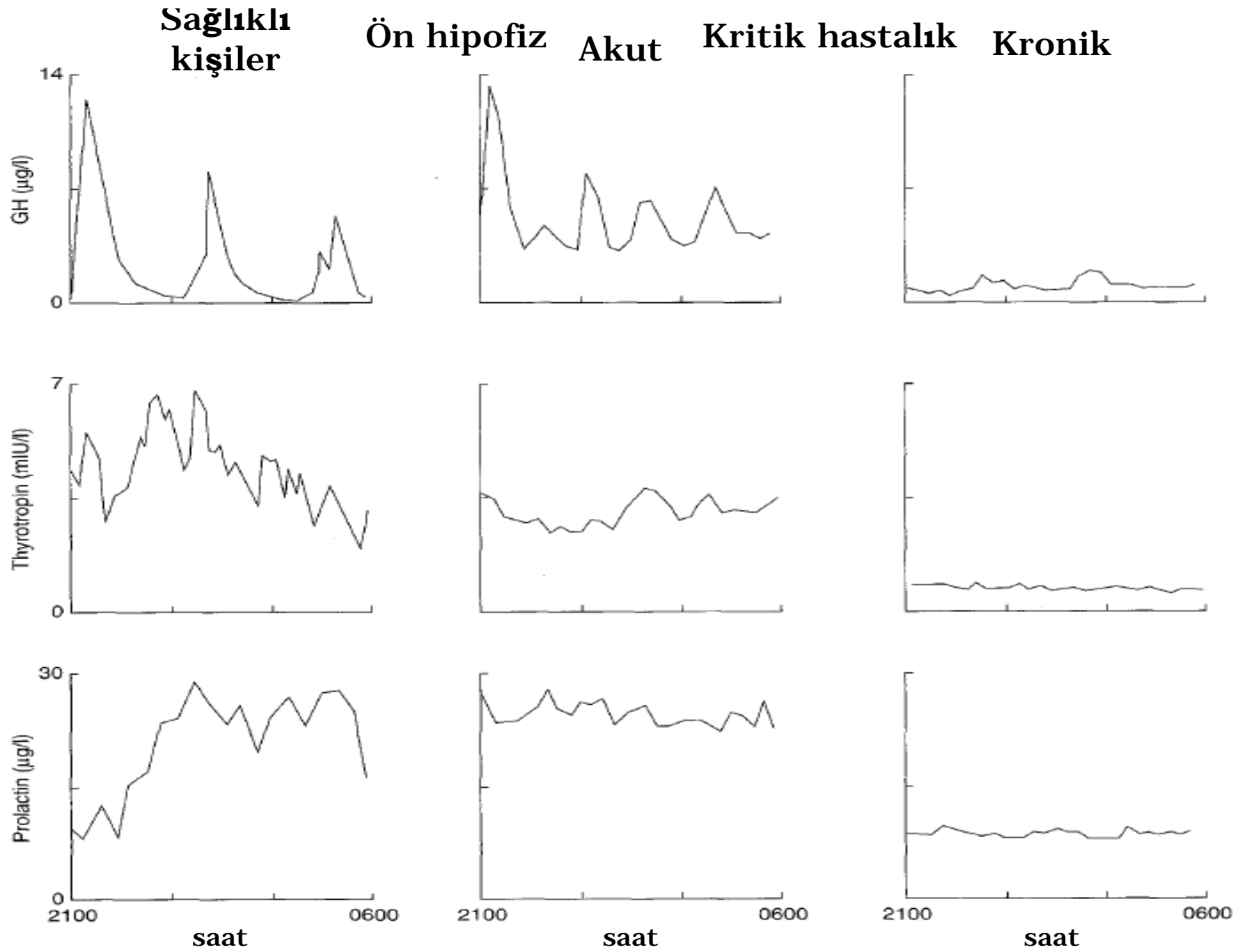
**ACTH-GH-TSH-
Prolactin-LH/FSH**

- Arka hipofizden salınan hormonlar

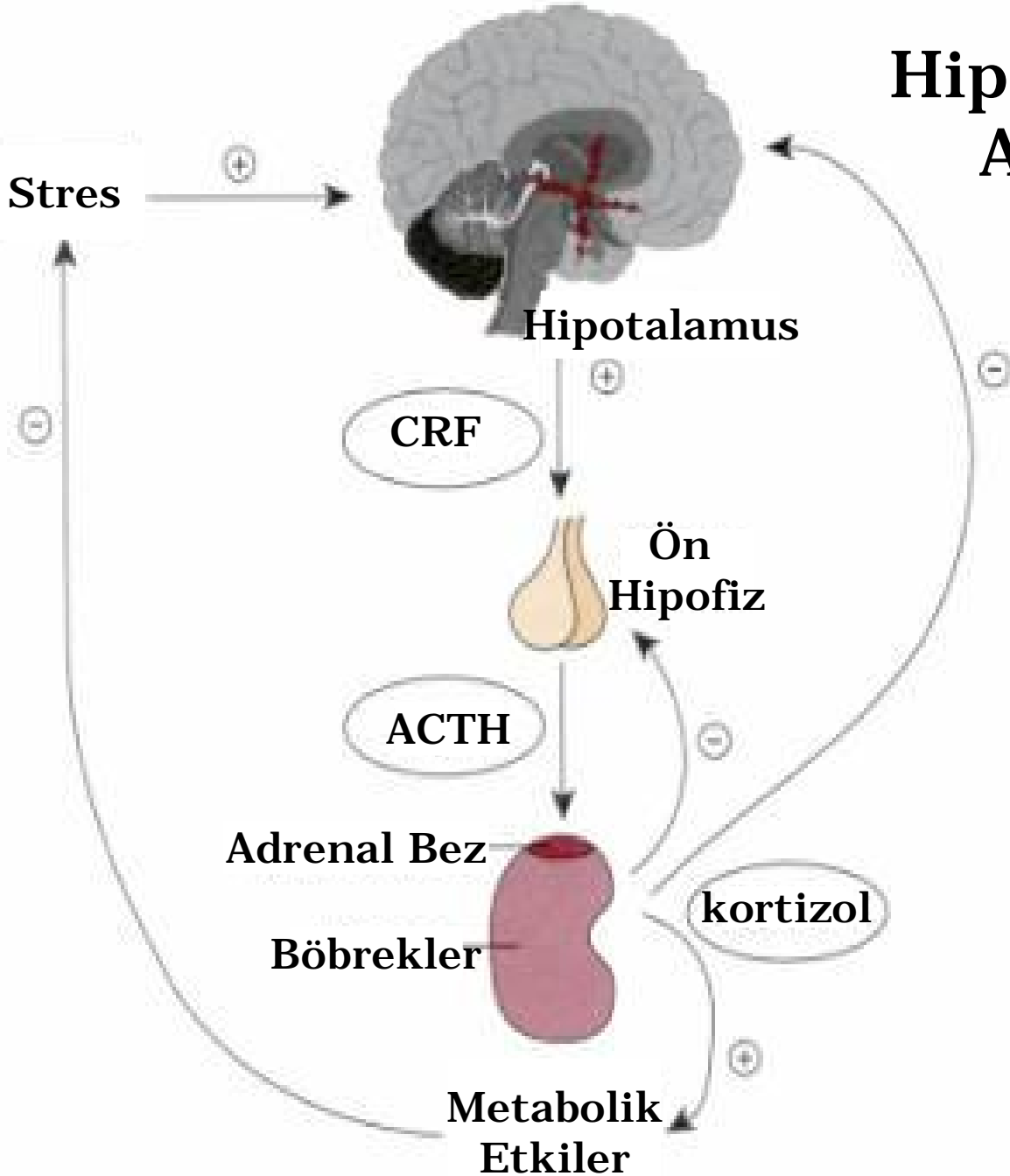
ADH(vasopresin)

- Epifizden(pineal) salınan hormon melatonin

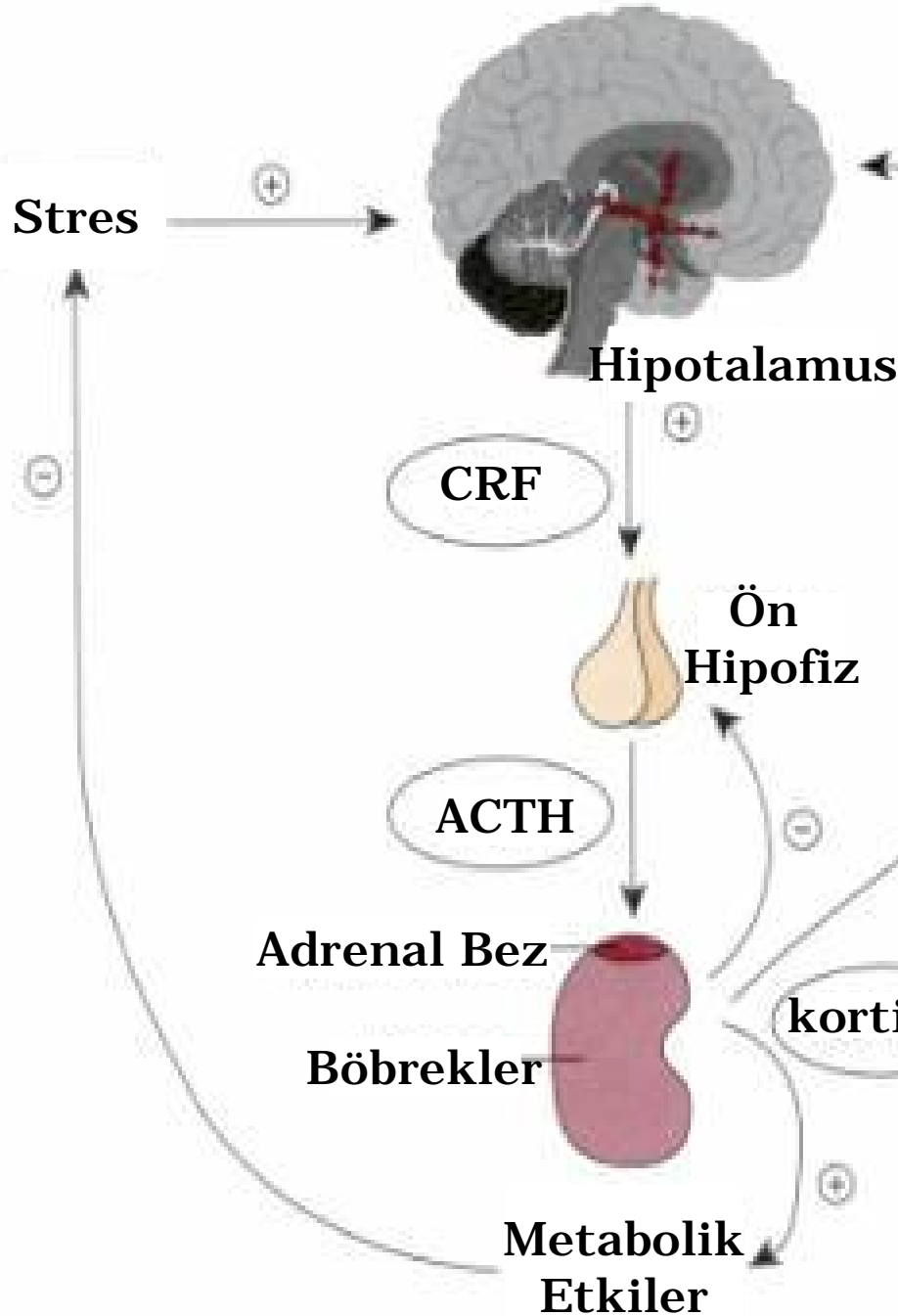
- İnsülin rezistans₁



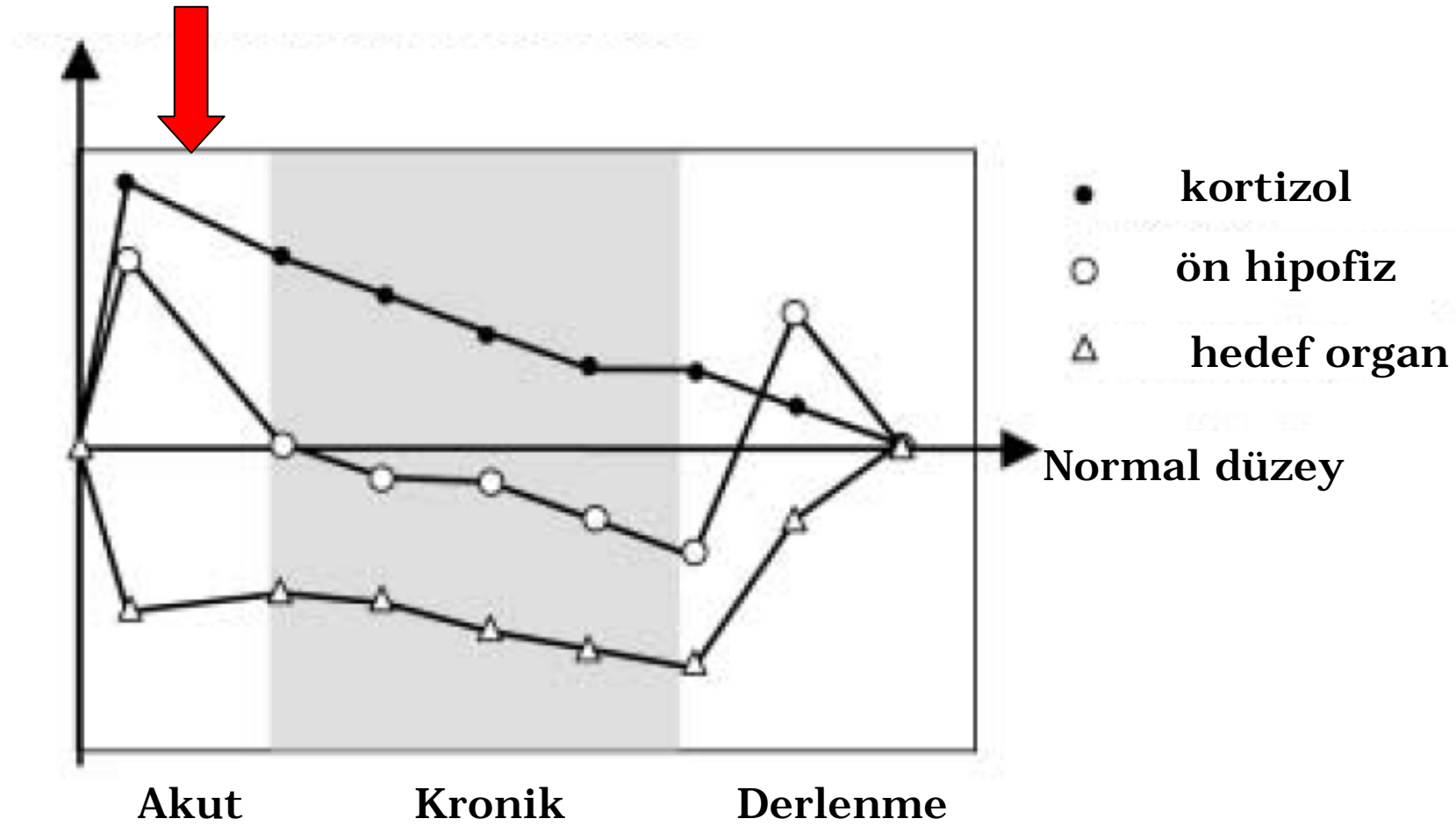
Hipotalamik-Hipofiz Adrenal Aksı



Hipotalamik-Hipofiz Adrenal Aksı

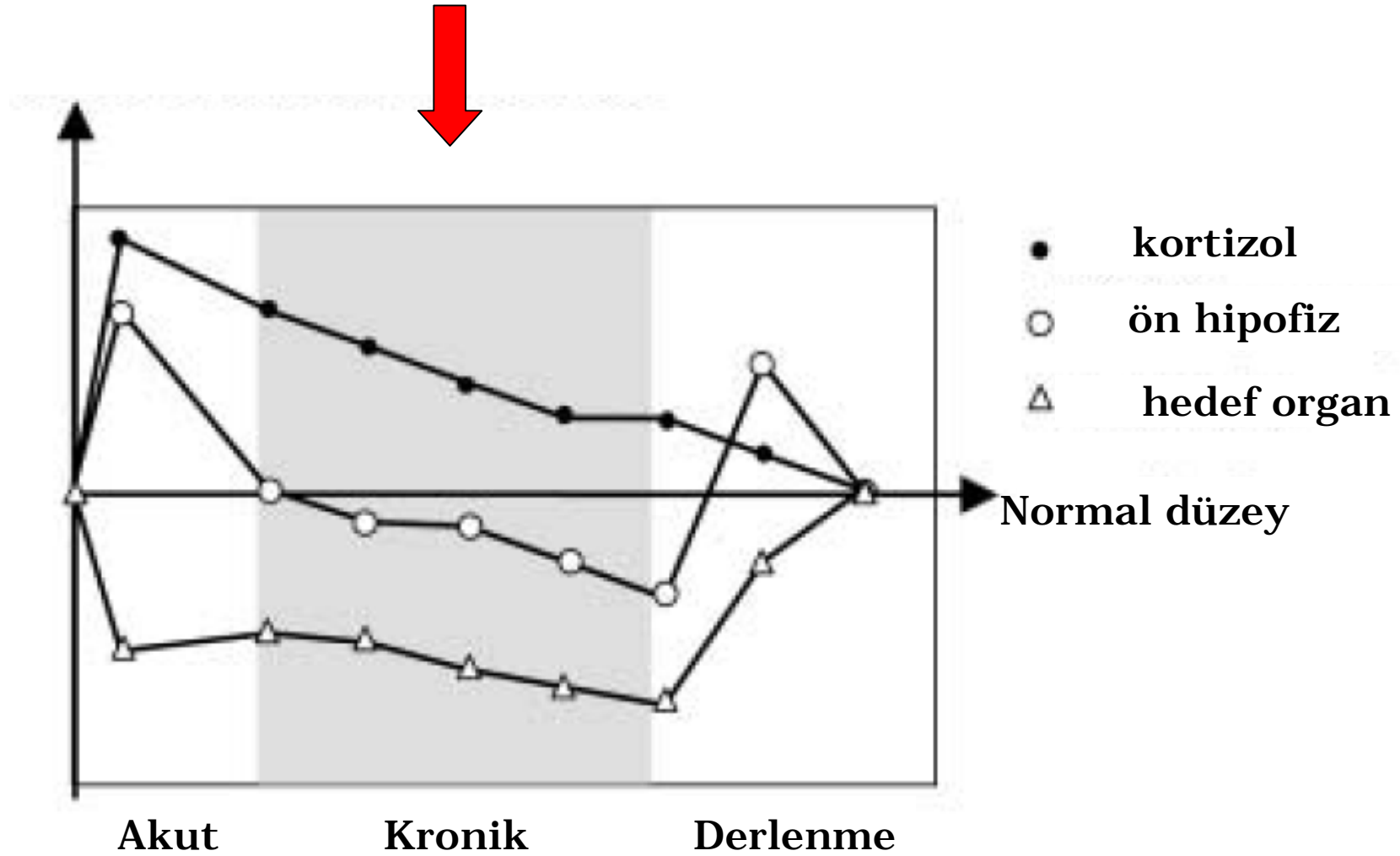


- *Endojen kaynaklar ile enerji sağlanması
- *İnflamatuvar cevabın baskılanması
- *Hemodinamiyi düzeltme



***Kortizol düzeyi artar**

***Diurnal ritm ve
-“feedback” bozular**



“Relative Adrenal Insufficiency”

CORTICUS STUDY

**Hydrocortisone therapy for patients with
septic shock**

N Engl J Med 2008, 10; 358(2): 111-124

Somatotropik Aks

Stres/egzersiz/açlık/uyku

Hipotalamus

GHRF Somatostatin

stimülasyon

inhibisyon

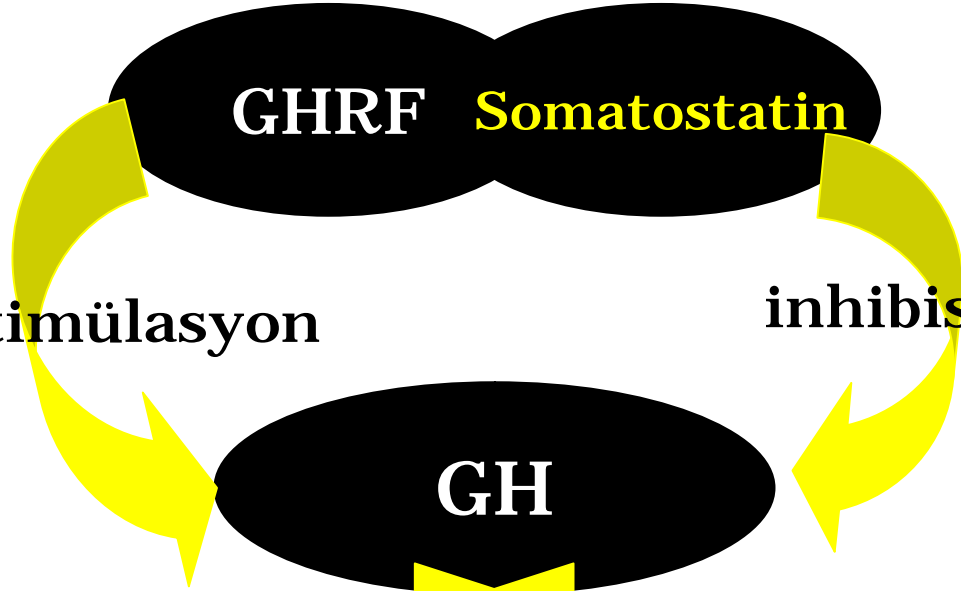
Hipofiz Bezi

GH

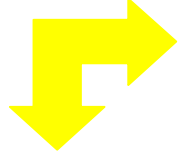
IGF-1

Vücut gelişimi

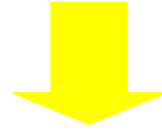
metabolizma



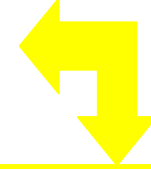
GH (somatotropin)



LİPİD
Lipoliz
Serbest yağ
asitleri artar



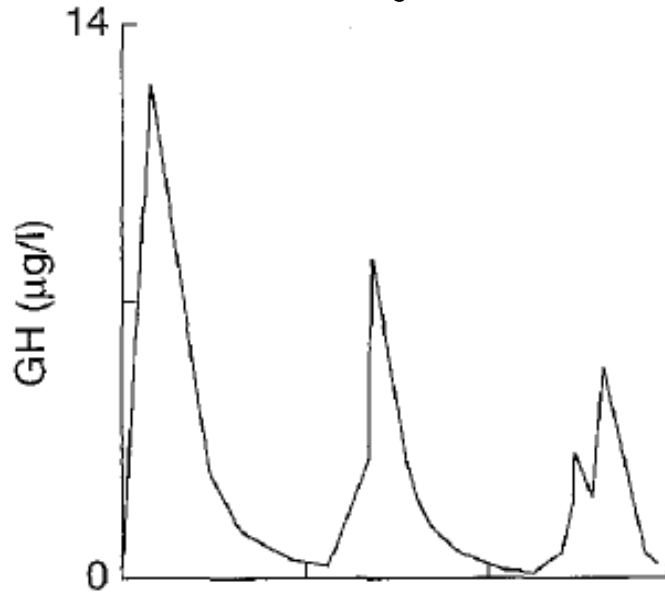
PROTEİN
Aminoasit
alımı artar
Protein
Sentezi artar



KARBONHİDRAT
İnsülin rezistans
KH kullanımını
ve
alımı azalır
Glukoz
İntolerans

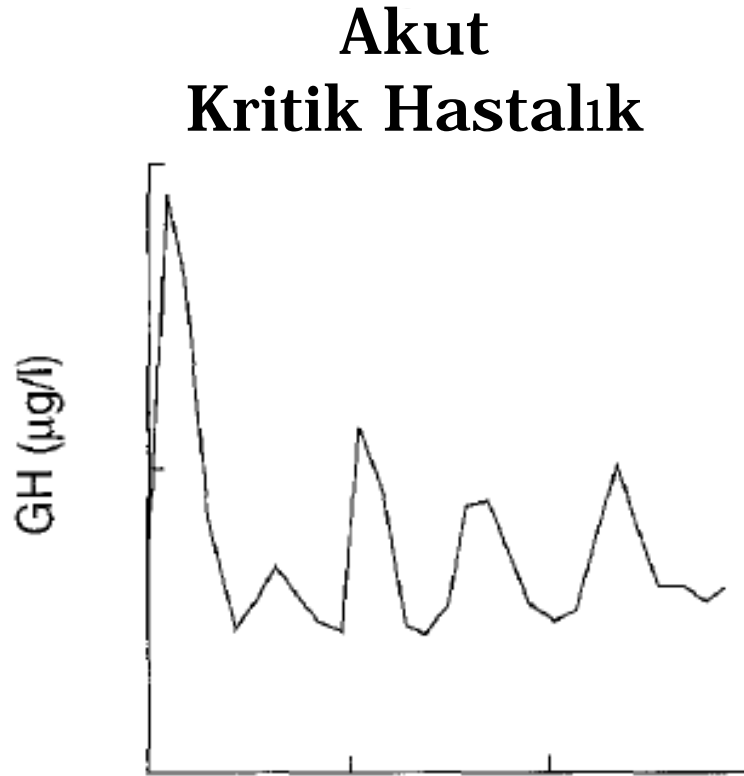
“Growth Hormon” GH

Sağlıklı
kişiler



- Normal salınımının “pulsatile” şekilde olması etkileri için önemlidir.
- İnsanlarda GH her 3 saatte bir pik yapar.

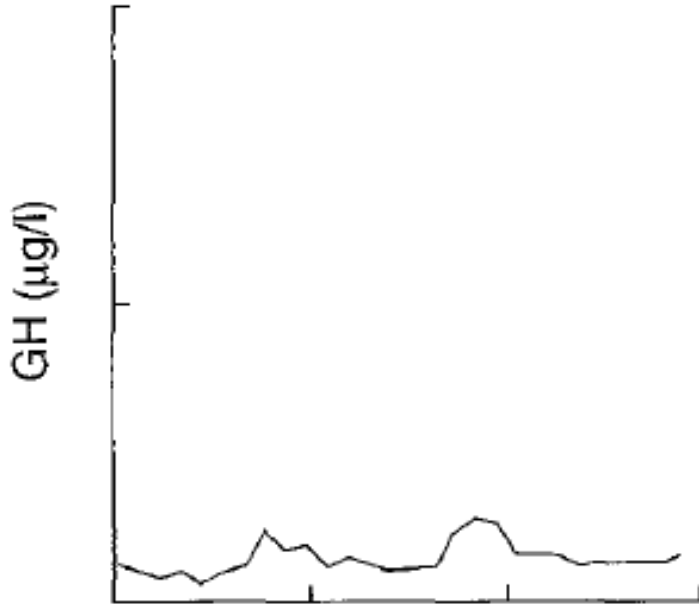
Akut dönemde GH değişiklikleri



- GH salınımı ve “pulsatil” artar,
- GH – “feedback” azalır
- GH periferel rezistans artar
- IGF-1 azalır
- Katabolizma ile aa, FFA, glukoz artar

Kronik dönemde GH değişiklikleri

Kronik
Kritik Hastalık



- GH salınımı, “pulsatil” ve dolaşım düzeyleri azalır
- IGF-1 düşüktür
- GH’a periferel rezistans azalır
- GH yetmezliği

Kritik hastalarda GH tedavisi

- Amaç nitrojen dengesini düzeltmek ve IGF-1 düzeylerini artırmak
- Bu konuda yapılan çalışma sonuçları tartışmalı

Kritik hastalarda GH tedavisi

**Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al.
N Engl J Med 1999; 341: 785-92**

Prospektif, çift kör, randomize, çok merkezli çalışma, 247 hasta Fin, 285 hasta diğer Avrupa ülkeleri, YB'da 5-7 gün kalan ve en az 10 gün kalması beklenen hastalar

INCREASED MORTALITY ASSOCIATED WITH GROWTH HORMONE TREATMENT IN CRITICALLY ILL ADULTS

JUKKA TAKALA, M.D., PH.D., ESKO RUOKONEN, M.D., PH.D., NIGEL R. WEBSTER, M.D., MICHAEL S. NIELSEN, M.D., DURK F. ZANDSTRA, M.D., GUY VUNDELINCKX, M.D., AND CHARLES J. HINDS, M.D.*

TABLE 2. IN-HOSPITAL DEATHS AND CAUSES OF DEATH DURING INTENSIVE CARE.*

DEATHS AND CAUSES	FINNISH STUDY			MULTINATIONAL STUDY		
	GROWTH HORMONE (N=119)	PLACEBO (N=123)	P VALUE	GROWTH HORMONE (N=139)	PLACEBO (N=141)	P VALUE
Deaths						
Total — no. of patients (%)	47(%39)	25 (20)	<0.001	61(%44)	26 (18)	<0.001
Relative risk of death (95% CI)	1.9			2.4		
Diagnostic group — no. of patients/total no. (%)						
Cardiac surgery	10/24 (42)	6/25 (24)		21/40 (52)	8/47 (17)	
Abdominal surgery	17/33 (52)	11/36 (31)		12/25 (48)	10/25 (40)	
Trauma	2/7 (29)	1/8 (12)		4/20 (20)	1/25 (4)	
Acute respiratory failure	18/55 (33)	7/54 (13)		24/54 (44)	7/44 (16)	

Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: Effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine

František Duška ^{a,b,*}, Michal Fric ^a, Jaroslav Pažout ^a,
Petr Waldauf ^a, Petr Tůma ^b, Jan Páchl ^a

**Tek merkezli, kontrollü, çift kör çalışma,
En az 14 gün mekanik ventilasyon desteği
gereksinimi beklenen multi travma 30 hasta
Travmanın 4. gününde hastalar 3 gruba ayrıldılar
1.ve 2. gruba alanylglutamine 0.3 g/kg/gün
başlandı (4.-17.gün)**

Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: Effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine

GH 7-17. günler arası başlandı (dozlar $\mu\text{g}/\text{kg}$)

saat	00:00	03:00	06:00	09:00	12:00
Gün₇	2	2	1	1	1
Gün₈	3	3	2	2	2
Gün₉	6	6	3	3	3
Gün_{10–17}	8	12	5	5	5

saat	15:00	18:00	21:00	toplam
Gün₇	1	1	1	10
Gün₈	2	2	2	18
Gün₉	3	3	3	30
Gün_{10–17}	5	5	5	50

- İV düşük doz GH+glutamin uygulanan grupta plazma IGF-1 konsantrasyonu normale döndürebildiği,
- Alanylglutamin verilmesi glutamin seviyesinin düşmesini engellediği, ancak yükseltmediği,
- GH kullanılan grupta insülin tüketiminin arttığı saptanmış
- Çalışmanın sonucunda araştırmacılar yoğun bakımda uzamış dönem kritik hastaların tedavisinde GH iv olarak glutamin ve insülin ile birlikte verilebileceği çok merkezli bir çalışmanın başlaması için yeterli bilgiye ulaştıklarına inanmaktalar.

Tirotropik Aks

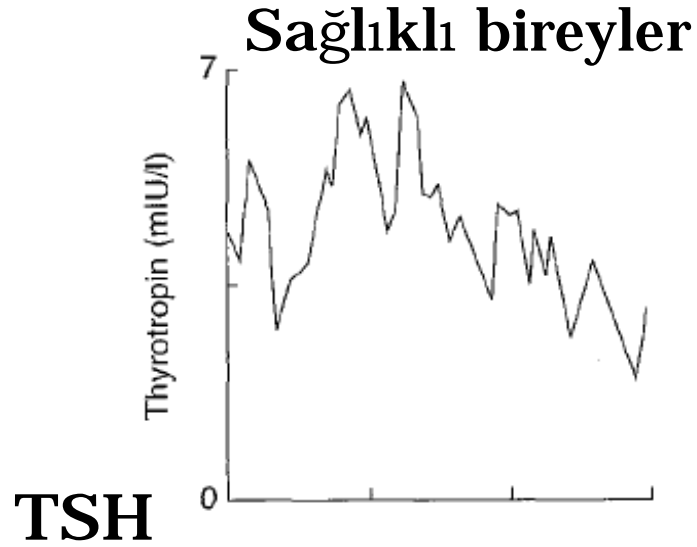


TSH

TRH

- Tiroksin (T4) ve triiyodotronin (T3)
- Tiroid hormonları TRH ve TSH sekresyonunu negatif “feedback” yoluyla etkiler
- T4 periferde deiyonize olarak aktif T3 veya inaktif rT3 oluşturur.

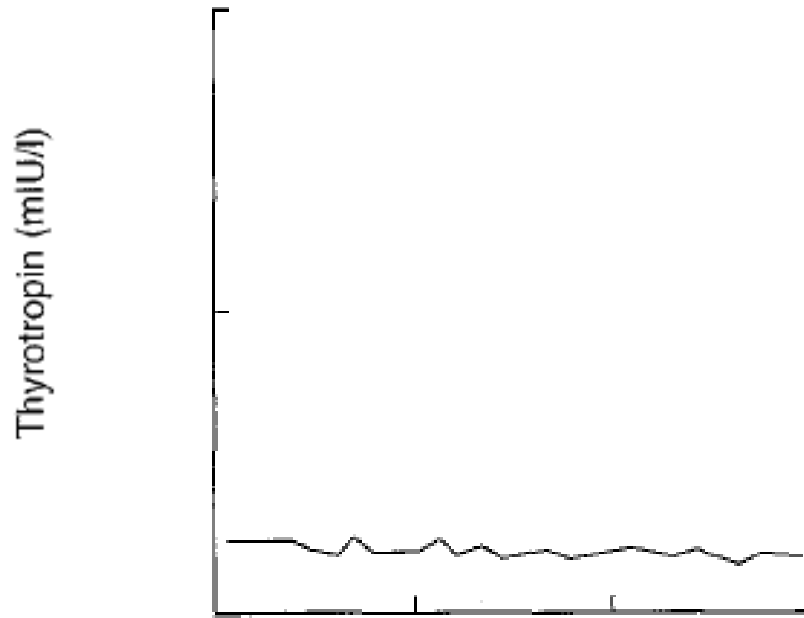
Akut dönemde tiroid hormon



- Hızla T3 düşer, rT3 artar; T3 miktarı doğrudan hastalığın şiddeti ile bağlantılıdır.
- T4 ve TSH başlangıçta artar, sonra normale döner.

Kronik dönemde tiroid hormon

Kronik Kritik Hastalık



- Devam eden T3 düşüklüğü
- “Pulsatile” TSH salınımında azalma
- T4 azalma

Tiroid hormon replasmanı

- **Tiroid hormon (T4 ve/veya T3) tedavisi klinik sonucu iyileştirdiği gösterilememiş**
(Jama 1996; 275:687-92, J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:1-8)
- **Kronik kritik hastalar ve trafik kazası sonucu ölen hastaların hipotalamus TRH mRNA seviye karşılaştırılması**
(Thyroid 1998; 8: 921-928)
- **Tiroid hormon tedavisinin tersine TRH infüzyonu, tiroid hormon düzeyini fizyolojik olarak düzelttiği öne sürülmekte**
(Clin Endocrinol 2002; 56: 655-69)

Prolaktin

- İmmün güçlendirici hormon olarak kabul edilmekte
- Serum konsantrasyonlarının akut dönemde artması immün sistemin aktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmekte
- Kronik dönemde “pulsatil” salınımı baskılanmakta, bu değişikliklerin immün supresyona katkıda bulunabileceği ileri sürülmekte

LH

- LH konsantrasyonları akut dönemde artar
- Testestorone düşer
- Kronik dönemde LH konsantrasyonu ve “pulsatil” salınımı azalır
- Testestoron düzeyi aşırı düşer

Antidiüretik Hormon (vasopresin)

- Arka hipofiz hormonu, su metabolizmasını düzenler
- Serum osmolalitesi, hipovolemi ve hipotansiyon ADH salınımını artırır
- Çalışmalar ADH seviyesinin septik şokun erken dönemlerinde arttığını, şokun devam etmesiyle hastaların büyük çoğunluğunda normal seviyelerine döndüğünü göstermekte (Crit Care Med 2003; 31:1752-1758)
- Septik şokta başlangıçta kullanılmaması, daha sonra norepinefrin infüzyonuna ilave 0.03 ünite/dakika infüzyon hızıyla vasopresin eklenmesi önerilmekte (Intensive Care Med 2008; 34: 17-60)

Pineal bez (Epifiz)

- **Salgıladığı hormon melatonin**
- **Karanlık uyarı ile salgıyı artırırken, aydınlık melatonin sekresyonunu inhibe etmekte**
- **Kritik hastalarda melatonin ile ilgili bilgiler sınırlı**
- **Sirkadiyen ritmin bozulması ve düşük melatonin sekresyonu sık**

Intensive Care Med (2007) 33:1954–1958

Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans

Boris Perras Markus Meier Christoph Dodt

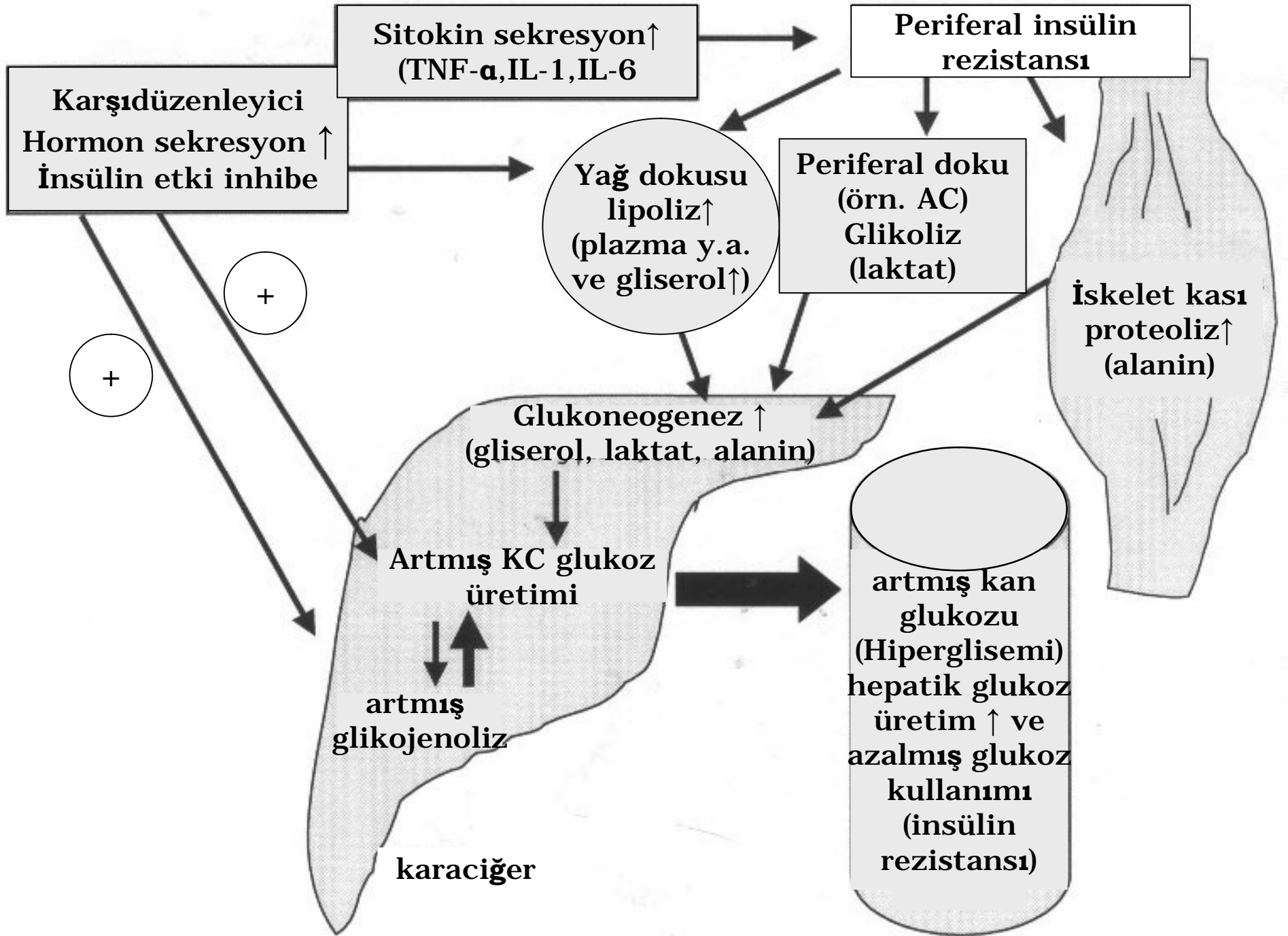
- *Işığın plazma melatonin üzerine etkileri Araştırıldığı bir çalışma,
- *Karanlık ve ışık ile melatonin sekresyonunun fizyolojik regülasyonunun kritik hastalarda ortadan kalktığı saptanmış

İnsülin Rezistansı

- İnsülin rezistansı ve hiperglisemi önceden diyabeti bulunmasa bile, yoğun bakım hastalarında sık görülen bir endokrin değişikliktir.
- Periferik insülin rezistansı
 - normal veya hafif artmış insülin düzeyi,
 - artmış hepatik glukoz üretimi ve
 - bozulmuş periferik glukoz alımıile karakterize bir tablodur.

İnsülin Rezistans Mekanizması?

- **Tip 2 diyabetes mellitus insülin rezistansı ile aynı olup olmadığı belirsizdir.**
- **Karşı düzenleyici hormonlar (kortizol, growth hormon, glukagon ve adrenalin)**
- **Proinflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6)**



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

NOVEMBER 8, 2001

NUMBER 19



INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.Sc., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D.,
FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D.,
PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 2, 2006

VOL. 354 NO. 5

Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D.,
Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D.,
Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D.

Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units Benefit Versus Harm

Greet Van den Berghe,¹ Alexander Wilmer,² Ilse Milants,¹ Pieter J. Wouters,¹ Bernard Bouckaert,²
Frans Bruyninckx,³ Roger Bouillon,² and Miet Schetz¹

- * 2748 hastanın verilerinin birlikte analizi**
- *Yoğun insülin tedavisi medikal/cerrahi tüm hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmakta,**
- *Bu etki YBÜ'de kalış süresi 3 gün üzerinde olan hastalarda daha da belirgin olmakta.**
- * Hipoglisemi %11 yoğun insülin tedavi, % 2 konvansiyonel grupta**
- * Hipoglisemi olan hastalarda mortalite ve nörolojik sekel artışı olmadığını**

Crit Care Med 2007 35(10):2262-7

Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes*

James S. Krinsley, MD, FCCM, FCCP; Aarti Grover, MD

Şiddetli Hipoglisemi Gelişiminde Risk Faktörleri

- Septik şok
- Serum kreatinin > 3mg/dL
- Mekanik ventilasyon
- Hastalığın şiddeti
- Sıkı Glukoz Kontrolü esnasında uygulanan tedavi

Şiddetli hipoglisemin tek bir epizodu bile mortalite riskini artırmakta

**Yüksek doz
İnsülin**



**Sıkı Glukoz
Kontrolü
(<110 mg)**



?



**Düşük doz
İnsülin**



**İlımlı Glukoz
Kontrolü
(<180 mg)**

NICE-SUGAR

Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation

<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN04968275>

**İki kan glukoz düzeyi karşılaştırılıyor
(81-108 mg/dL)-----(144-180 mg/dL)**

Sonuç

- Kritik hastalıkta akut ve kronik dönemde endokrin değişiklikler farklılık gösterir
- Akut dönemde ortaya çıkan endokrin değişiklikler daha çok vücudun stres duruma karşı savunmasına yönelik adaptif değişikliklerdir.
- Kronik dönemde, hormonal cevapta baskılanma ve hormon düzeylerinde azalma oluşmaktadır.
- Endokrin replasmanı ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalı.
- Endokrin değişikliklerin patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

