

# YANIKTA ADRENAL YETMEZLİK (DENEYSEL ÇALIŞMA)\*

Mustafa DEVECİ, Cevat CAN, Naki SELMANPAKOĞLU

GATA Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, GATA Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Yanıklı hastada en sık rastlanan mortalite nedeni septik şok olup daha sonra kardiyovasküler yetmezlik ve akut böbrek yetmezliği gelir. Ancak son yıllarda yapılan yayınlarda septik şoku çok iyi taklit eden ve araştırılmadığı sürece ancak otopside tanı konması mümkün olan bilateral adrenal hemorajiye bağlı akut adrenal yetmezlik dikkati çekmektedir. Bu çalışmada deneysel olarak yanık oluşturulan ratlarda adrenal yetmezliği ortaya koymak amacıyla adrenal histopatolojisi, periferik yayma ve kan elektrolitleri gibi indirekt adrenal yetmezlik bulguları çalışılmıştır. %10 ve %20 yanıklı deneklerde yanık sonrası 3. ve 10. günlerde indirekt yetmezlik bulguları araştırılmış ve bunlar arasındaki farklar karşılaştırılmıştır. Bulgularımızın ışığında iki grup arasındaki farklar anlamlı bulundu. Bu bulgular adrenal gland yetmezliği semptomlarının ortaya çıkması için bir latent period gerektiğini desteklemektedir. Bu yazının amacı yanıklı hastalarda adrenal gland yetmezliğinin önemini vurgulamak, akut adrenal yetmezliğin fizyopatolojisi, tanısı ve tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Yanık, adrenal gland, adrenal yetmezlik, septik şok

## GİRİŞ

Adrenal korteks esas olarak üç tip steroid hormon üretimi ve salgılaması yapar. Bunlardan glukokortikoid ve minerolokortikoid hormonlar adrenal yetmezlik tablosunun gelişiminden sorumludur. Glukokortikoid etkinliğe sahip kortizol, kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) kontrolü altında hipofizden salınan ACTH tarafından regüle edilir. Plazma kortizol düzeyi hem ACTH hem de CRH üzerinde negatif feedback kontrol sistemi

## SUMMARY

Septic shock remains the major cause of death in burned patients. This is followed by cardiovascular insufficiency and acute renal failure. In current literature acute adrenal insufficiency due to bilateral adrenal haemorrhage is reported to be important because it mimics septic shock and it is not diagnosed unless suspected.

In this experimental study, the findings of indirect adrenal insufficiency such as adrenal histopathology, peripheral smear and the level of blood electrolytes were studied in rat models. We observed the findings of indirect adrenal insufficiency in %10 and %20 burned rats at 3 and 10 days postburn and compared the results of these two groups. In the light of our findings, the differences between two groups were considered to be significant. These findings supported that there must be a latent period for manifestation of the symptoms of adrenal gland insufficiency. The purpose of this paper is to emphasize the importance of adrenal gland insufficiency in burned patients and to make a thorough review of physiopathology, diagnosis and treatment approaches in acute adrenal insufficiency.

**Key Words:** Burn, adrenal gland, adrenal insufficiency, septic shock

oluşturur. Kortizol yetmezliği durumunda vazopressörlere yanıtın azalması ile hipotansiyon ve bunun yanında delirium ve ileus gibi sistemik belirtiler ortaya çıkar.

Akut adrenal yetmezlikte hızla gelişen konfüzyon, abdominal ağrı ve distansiyonla birlikte hipotansiyon ve elektrolit denge bozukluğu ortaya çıkar. Semptom ve bulguların fizyopatolojisi plazmada glukokortikoid ve mineralokortikoid düzeylerinin düşmesine bağlıdır<sup>1</sup>. Glukokortikoid yetmezliğinde majör

\* 17. Ulusal Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kongresi'nde sunulmuştur (Girne, 1995).

semptom kardiyak kontraktilitede azalma ile birlikte giden hipotansiyondur<sup>2</sup>. Azalan kardiyak kontraktilite ve periferik vasküler rezistans sonucu ortaya çıkan hemodinamik parametre değişiklikleri düşük vasküler rezistans ve yüksek kardiyak outputla birlikte giden sepsise benzerlik gösterir. Azalmış glukokortikoid aktivitesinin diğer bulguları ateş, delirium, ileus ve eozinofili olarak özetlenebilir<sup>3</sup>. Mineralokortikoid aktivitesinin akut kaybı, akut adrenal yetmezlikte görülen elektrolit dengesizliğinin aynıdır. Üriner sodyum atılımı artarken hiponatremi gelişir ve bunu hipovolemi takip eder, buna sıklıkla volüm depresyonuna bağlı sekonder hiperpotassemi eşlik eder<sup>4</sup>.

Normal hipotalamik-hipofizier-adrenal aksın adrenal kortikosteroidlerin eksojen uygulaması ile baskılanması adrenal yetmezliğin en sık nedenidir. Streck<sup>5</sup> 5 günlük steroid uygulamasının günlerce adrenal hipofonksiyonuna yol açtığını bildirmiştir. Sheehan hastalığı gibi hipofizer lezyonlar ile adrenal glandın enfeksiyonları (Tüberküloz, Histoplazmozis), otoimmün hastalıklar (idiopatik adrenal atrofi), hemoraji (Waterhouse-Fredericksen sendromu, antikoagülan tedavi) ve neoplazmalar (primer ya da metastatik) adrenal yetmezlik nedenleri arasında sayılabilir. Strecker ve Fromm<sup>4</sup> major cerrahi girişim yapılan iki hastada postoperatif erken dönemde (7. gün) adrenal yetmezlik ve buna ilişkin klinik bulgular saptamışlar ve replasman tedavisi ile sonuç almışlardır. Melby ve ark.<sup>1</sup> antikoagülan tedavi sırasında bilateral adrenal hemorajiye bağlı akut adrenal yetmezlik gelişen bir olgu bildirmiş ve bilinen risk faktörlerinin söz konusu olduğu hastalarda septik şoku düşündürülen ateş, abdominal ağrı ve hipotansiyon gibi belirtiler bulunduğu klinisyenin akut adrenal yetmezlik konusunda uyanık bulunması gerektiğini vurgulamıştır. Abi-Saad<sup>6</sup> cerrahi yoğun bakım ünitelerinde akut adrenal yetmezliğin çoğunlukla tanı almadığını bildirmiş ancak bu tip hastalarda gizli yetmezliğin ortaya konabilmesinin kortikotropin stimülasyon testi ile mümkün olabileceğini ve eksojen steroid uygulaması ile sonuç alınabileceğini vurgulamıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada toplam 20 adet

Sprague-Dawley erkek rat kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 200-300 g arasında idi. Denekler standart rat yemi ile beslendi ve ikişer rat bir kafeste olacak şekilde ayrıldı. Yapılan ön çalışmada iki adet denek periferik yayma ve kan elektrolitleri için kan örneği ile normal adrenal gland histolojisi için biyopsiler alındıktan sonra öldürülerek derileri yüzüldü, milimetrik kağıt yardımı ile vücut yüzölçümleri hesaplandı. Böylece deneklerin vücut yüzölçümleri 300-400 cm<sup>2</sup> olarak belirlendi. Bu iki denekte elde edilen sonuçlar deneysel çalışmada karşılaştırma amacıyla kullanılmadı. Tam kalınlıkta deri yanığı oluşturmak amacıyla deneklerin sırt yörelerine vücut yüzölçümünün %10'nu olan 30 cm<sup>2</sup> lik (5x6 cm) tahta saplı metal plak hazırlandı. Denekler intramüsküler ketamine (Ketalar, Parke-Davis) anestezisi altında iken akkor haline getirilen metal plak deneklerin dorsal yörelerinde daha önce hazırlanan alana 15 saniye süre ile temas ettirilerek yanık oluşturuldu<sup>7</sup>. Yanık sonrası dönemde herhangi bir topikal ajan kullanılmadı, sıvı resüsitasyonu yapılmadı. Beslenmede değişiklik yapılmadı. %10 ve %20 oranlarında yanık oluşturulan 5'er adet denek yanık sonu 3. günde periferik yayma ve kan elektrolitleri için kan örnekleri alındıktan sonra bilateral adrenal biyopsileri yapılarak formaldehit içinde tespit edildi. Aynı işlem 10. günde %10 ve %20 yanıklı diğer denekler için yinelenildi.

#### SONUÇLAR

Adrenal glandların histopatolojik incelemesi sonucunda her iki grupta da hiç bir kesitte nekroz ya da masif hemorajiye rastlanmadı. Bulgular hemorajinin yokluğu, eritrosit ekstrasvazasyonu ve mikroskobik hemoroji olarak 3 ayrı kategoride incelendi. Eritrosit ekstrasvazasyonunda damar dışına çıkmış eritrositlerin kümeler oluşturmamasına rağmen mikroskobik hemorajide odaklar halinde eritrositler izlendi. Hem mikroskobik hemoraji hem de eritrosit ekstrasvazasyonu genellikle korteksin medüllaya yakın kısımlarında saptandı. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Periferik yaymada hem %10 hem de %20 yanıklı deneklerde yanık sonu 3. günde elde edilen eozinofili sonuçları ile. 10. günde elde

edilen eozinofili değerleri arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Sonuçlar toplu olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Deneklerde 3. ve 10. gündeki  $Na^+$   $K^+$  değerleri Tablo 3'de toplu olarak gösterilmiştir. Her iki grupta 10. günde  $Na^+$  düzeyleri anlamlı bir şekilde düşerken ( $p<0.05$ )  $K^+$  değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı olmayan artışlar izlenmiştir ( $p>0.05$ ). Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 1: Histopatolojik bulgular

	UNILATERAL BİLATERAL				
	Hemorajik yok	EE	MH	EE	MH
%10-3. gün	2	1	1	1	1
%20-3.gün	-	1	2	2	2
%10-10. gün	-	3	2	-	-
% 20-10. gün	1	-	-	3	3

EE: Eritrosit Ekstravazasyonu MH: Mikroskobik Hemoraji

Tablo 2: Periferik yayma sonuçları

%10-3. gün	%10-10.GÜN	%20-3. GÜN	%20-10. GÜN
%3	%8	%3	%6
%4	%7	%1	%2
%0	%8	%7	%7
%0	%8	%7	%7
%0	%6	%0	%5
%0	%1	%0	%9

Tablo 3: Kan elektrolit düzeyleri

%10-3. gün		%10-10.GÜN		%20-3. GÜN		%20-10. GÜN	
$Na^+$	$K^+$	$Na^+$	$K^+$	$Na^+$	$K^+$	$Na^+$	$K^+$
148	5.1	135	4.6	149	4.3	134	5.7
154	3.9	134	4.3	152	4.8	132	4.9
150	4.6	133	4.9	153	4.5	134	5.3
151	4.4	131	5.1	150	4.1	137	5.3
152	3.9	135	4.9	151	4.9	131	5.5

## TARTIŞMA

Akut cerrahi hastalarda adrenal yetmezliğin gerçek insidansı bilinmiyor. Ancak 5000 kardiyak cerrahi hastada insidansı yaklaşık olarak %0.12 bulunmuştur<sup>8</sup>. Genelde kritik hastalarda ve özellikle yanıklı hastalarda adrenal yetmezliğe bağlı nonspesifik bulgular bu hastalarda bulunması olası elektrolit dengesizliği, ateş, delirium, hemodinamik instabilite gibi bulgular nedeniyle

maskelenmektedir.

Yanık sonrası akut adrenal yetmezliğe bağlı mortalite ilk kez 1967'de Foley ve ark.<sup>9</sup> tarafından bildirilmiştir. Altı hastalık seride, hastaların tamamı kaybedilmiş ve postmortem olarak bilateral adrenal hemoraji ve buna bağlı nekroz sağlanmıştır. Hastaların tamamında hızlı ilerleyen ve ölümlü sonuçlanan, abdominal ağrı, ateş, ileus, delirium, hemodinamik instabilite, elektrolit bozuklukları ve eozinofili ile karakterize klinik gidiş izlenmiştir.

Sheridan ve ark.<sup>3</sup> iki yanıklı hastada benzer klinik belirtiler nedeniyle yapılan araştırmada antemortem olarak akut adrenal yetmezlik saptanmış ve replasman tedavisi ile hastaların kurtarıldığını bildirmişlerdir. Yazarlar adrenal yetmezliğe yol açan olayın koagülopati, sepsis, hiperkoagülabilité ya da hemodinamik instabilite olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yaptığımız deneysel çalışmada yanık yüzdesi ile yanık sonu özellikle 10. günde daha fazla olmak üzere adrenal gland içine kanamaların geliştiğini saptadık. Bu özellikle Abi-Saad'ın bildirdiği gizli adrenal yetmezlik insidansının %67 gibi yüksek oranda gelişebilmesini açıklar gibi görünmektedir<sup>6</sup>. Amador akut adrenal yetmezliğin nedeninin bilateral adrenal hemoraji olduğu durumlarda hemodinamik krizin hemorajiden sonra 1.-3. günlerde ortaya çıktığını ve ölümün ise 2-8 gün sonra izlendiğini bildirmiştir.

Sheridan ve ark.<sup>3</sup> tarafından yanık sonrası 6. ve 14. günlerde akut adrenal yetmezlik için yanık yüzdesinin büyük olması gerekmediği sonucuna varıldı. Ayrıca yetmezlik belirtilerinin 6. ve 14. günlerde başlaması 10 günlük periodun yetmezliğin ortaya konması için yeterli olduğunu düşündürmüştür. Böylece 3. ve 10. günlerdeki sonuçlar karşılaştırılarak latent period vurgulanmaya çalışılmıştır.

Akut adrenal yetmezliğin kesin tanısı için plazma kortizol düzeylerinin belirlenmesi ve hızlı ACTH stimülasyon testi gereklidir. Ancak plazma kortizol düzeyleri stres anında çok çabuk değişiklik gösterdiğinden her zaman güvenilir değildir. Bu nedenle 0.25 mg Cosyntropin (CTH) uygulaması ile adrenal glandların 30. ve 60. dakikalarda bu uyarıya yanıtının değerlendirilmesi daha güvenilirdir<sup>10</sup>. Tedavide hidrokortizon hem mineralokortikoid

hem de glukokortikoid aktiviteyi sağlaması nedeniyle tercih edilmelidir. Klinik düzelme sağlandığında hidrokortizon dozu giderek azaltılırken mineralokortikoid aktivitenin devamı istenen durumlarda oral fludrokortizon en uygun seçimdir<sup>11</sup>.

Çalışmada deneklerde deney süresi içinde kortizol ya da ACTH düzeyleri kullanılmadı. Adrenal glandlar stres anında en hızlı yanıt veren organlardır. Serum kortizol ve ACTH seviyeleri için örnek alınma aşamasında deneklerin karşılaşacağı stres seviyeleri her bir denek için farklı şekilde etkileyeceğinden sonuçların sağlıklı olmayacağı kanaatine varıldı. Bu nedenle adrenal yetmezliğin kan elektrolitleri ve periferik yayma gibi indirekt bulguları ile yetinildi. Ayrıca adrenal gland içine kanama ile bu kanamanın özellikleri ve insidansı araştırıldı. Yanık sonu 10. günde elde edilen bulguların 3. güne göre daha anlamlı olması yetmezliğin latent bir period sonrası geliştiğini bildiren literatürle uyumludur<sup>12</sup>.

Deneklerde elde edilen periferik yayma sonuçlarında yanık sonu 10. günde eozinofilinin belirgin olarak yüksek bulunması literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu değildir<sup>6</sup>. Eozinofili adrenal yetmezlikte tanıyı destekleyen bir bulgu olarak değerli olabilir. Literatürde adrenal yetmezlik gelişen yanıklı hastalarda Na<sup>+</sup> seviyeleri belirgin olarak düşerken K<sup>+</sup> seviyeleri genellikle normalin üst sınırında bulunmuştur. Elde edilen K<sup>+</sup> seviyelerindeki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmaması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir<sup>1,6</sup>. Yanık sonu dönemde adrenal gland içine olan kanamaların şiddetine bağlı olarak özellikle serum Na<sup>+</sup> seviyelerinde daha belirgin değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle mineralokortikoid aktivitenin ilk olarak daha dinamik bir dengeye sahip olan Na<sup>+</sup> seviyesini etkilediği sonucuna varmak mümkündür.

Major yanık ya da cerrahi girişim sonrası gelişen ve hiperdinamik profil nedeniyle septik şokla benzer tabloya sahip olan akut adrenal yetmezlik ancak böyle bir olasılığın söz konusu olduğu dikkate alınıp, araştırıldığında tam konan bir durumdur. Tanıda kullanılan adrenal glandların bilgisayarlı tomografisi, kortizol ve

ACTH düzeyi, periferik yayma ve kan elektrolitlerinin moniterizasyonu dışında hızlı ACTH stimülasyon testi kısa zamanda yetmezliğin ya da yetmezlik potansiyelinin ortaya konmasında yararlı yöntemlerdir.

*Dr. Mustafa DEVECİ*

*Dişarbakır Askeri Hastanesi*

*Plastik Cerrahi Kliniği*

*21100 Dişarbakır*

#### KAYNAKLAR

1. Melby, M.J. et al.: Acute adrenal insufficiency mimicking septic shock: A case report. *Pharmacotherapy* Vol 8 No 1: 69, 1988
2. Webb, W.R., Değerli, Ü., Hardy, J.D.: Cardiovascular Responses in Adrenal Insufficiency. *Surgery* Vol. 58 No 1: 273-282, 1965.
3. Sheridan, R.L., Ryan, C.M., Tompkins, R.G.: Acute adrenal insufficiency in the burn intensive care unit. *Burns* 19(1):63-66, 1993.
4. Steer, M., Fromm, D.: Recognition of adrenal insufficiency in the postoperative patient. *Am. J. Med.* 139: 443, 1980.
5. Streck, W.F., Lockwood, D.H.: Pituitary adrenal recovery following shortterm supression with corticosteroids. *Am. J. Med.* 66: 910, 1979.
6. Abi-Saad, G.S., Rivers, E.P., et al: Occult adrenal insufficiency in surgical intensive care patients. *Crit. Care Med.* 19: 55, 1991.
7. Selmanpakoğlu, N.: Yanıkta böbrek patolojisi, *Uzmanlık Tezi*, 1984.
8. Alford, W.C., Meador, C.K.: Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 489, 1979.
9. Foley, D.F., Pruitt, B.A.: Adrenal hemorrhage and necrosis in seriously burned patients. *J. Trauma* 7: 863, 1967.
10. Speckart, P.F., Nicoloff, J.T., Bethuhne, J.E.: Screening for Adrenal Cortical Insufficiency with Cosyntropin (Synthetic ACTH). *Arch. Intern. Med.* 128: 761, 1971.
11. Leshin, M.: Acute Adrenal Insufficiency: Recognition, Management and Prevention. *Urol. Clin. North. Am.* 9:229, 1982.
12. Amador, E.: Adrenal Hemorrhage During Anticoagulant Therapy: A Clinical and Pathologic Study of 10 cases. *Ann. Intern. Med.* 63: 559, 1965.