

AKUT İNFEKSİYONLarda ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Sema AKÇURİN

Nöroendokrin (NES) ve immun sistemler aracı moleküller ve reseptörlerini içeren geniş bir paylaşımla, görevi iç ve dış saldırılara karşı organizmanın bütünlük ve güvenliğini korumak olan oldukça organize bir “karşılıklı iletişim sistemi” oluştururlar (37). Nöroendokrin ve immun sistem arasındaki bu iki yönlü karmaşık iletişimin mekanizmaları bütünüyle anlaşılmamış olmakla birlikte, stresin hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) ve sempatoadrenal medüller (SAM) eksenlerinden immun sistemi yönlendirdiği bilinmektedir. Nörohormon ve nöropeptid reseptörleri içeren lenfoid ve miyeloid hücreler HPA ekseninden gelen sinyallerle yönlendirilme yetisindendirler. Adrenalin ve noradrenalin reseptörlerine sahip bu hücreler ayrıca SAM eksenine de yanıt verebilirler (43).

Nöroendokrin fonksiyonlar üzerindeki immun etkiler başlıca sitokinler ve nöroendokrin sistemde yaygın biçimde eksprese olan reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Sitokinler immun sistemin parakrin, otoxin ve endokrin etkileri olan polipeptid aracılıdır ve endokrin fonksiyonlar üzerinde çok sayıda etkiye sahiptirler. Sitokinler endokrin organlarda olagan olarak bulunan veya infiltre olmuş immun hücreler veya organın hormon üreten özgün hücreleri tarafından lokal olarak üretilebilirler (23). Nöroendokrin etkileri bilinen başlıca sitokinler IL-1, IL-2, IL-6, IFN- β , IFN- δ , TNF- α , LIF (Lenfosit inhibitör faktör) ve MIF (Makrofaj migrasyon inhibitör faktör)'dür (10,17,23,37,38,43).

Lenfosit ve monositler başlıcaları ACTH, TSH, büyümeye hormonu, PRL ve CRH olmak üzere 20'den fazla nöroendokrin hormon ve/veya mRNA eksprese ederler. Lenfositler üzerinde ayrıca kortizol, PRL, LH ve melatonin reseptörlerinin de ekspresyonu söz konusudur. Beta-estradiol, progesteron, glukokortikoidler gibi bazı hormonların sitokin veya sitokin reseptör gen ekspresyonu üzerinde direkt etkileri vardır. Hipotalamus ve ön hipofizin IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , MIF, LIF ve diğer sitokinleri eksprese ettiği gösterilmiştir. Ayrıca melatonin, LH, FSH, DHEAS, beta-endorfin ve VIP'in de immun düzenleyici aktiviteleri bulunmaktadır (10,17,19,23,35, 37,38,43).

İnfeksiyon organizma için önemli bir stres kaynağıdır. Immun sistemin aktivasyonu sadece patojen mikroorganizma için değil, organizmanın bütünlüğü için de potansiyel tehlükeler taşıyabilir. Böylece NES konakçının bütünlüğünü korumak için immun sistem aktivitesini devamlı kontrol etmek ve gerektiğinde düzenlemek zorundadır. Tersine immun sistemin de tehdidin algılanması ve uygun cevabin oluşturulması için NES'in yardımına ihtiyacı vardır (23,37,43).

Akut infeksiyonlarda gözlenen hormonal ve metabolik değişiklikler stres yanıtında gözlenen oto-hasarı önlemeye

yönelik evrimsel bir adaptasyon olabileceği gibi, yanlış yönde işleyen fizyolojik bir yanıt şeklinde de yorumlanabilir.

AKUT İNFEKSİYONLarda HİPOTALAMUS-PİTÜITER-ADRENAL EKSEN

Yaşam için hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin fonksiyone olması koşuldur. Akut strese yanıtta aktive olan başlıca sistemler HPA ve SAM eksenleridir ve ilk cevap plazma ACTH düzeylerinde ani yükselmedir. CRH ve ADH tarafından oluşturulan bu yanıt immun yanıtın mediatörleri tarafından da etkilenir. Artan stres hormonları etkisi ile değişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anabolik işlevler inhibe edilirken, substratlar enerji kaynağı olarak vital organlara yönlendirilir.

Immun sistem ile HPA ekseni arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Hipokortizolizm aktive immun cevabı azaltırken, immun mediatörler de HPA eksen aktivitesini etkiler. Bu karşılıklı ilişki bir çok savunma mekanizmasının aşırılığa kaçmasını önlemeye yönelikir.

IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın HPA ekseninin aktivasyonu üzerinde CRH üzerinden ACTH salınımını artırrarak belirgin etkileri vardır (34). IL-6 katekolaminlerin stres cevabında merkezi rolde dir ve iki major stres yanıt yolunda köprü fonksiyonundadır (35).

Tersine glukokortikoidler bu sitokinlerin HPA ekseni üzerindeki aktive edici etkilerini inhibe ederler. Septik bireylerin mononükleer lenfositleri deksametazonun supresif etkilerine daha duyarlıdır ve bu artmış duyarlık onları apoptoza yönlendirerek immun cevabı sınırlandırır (33). Glukokortikoidlerin IL-1, IL-2, IFN- γ , IL-3, GM-CSF, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri kısıtladıkları ve MIF salınımını uyardıkları bilinmektedir. MIF'in primer rolü glukokortikoidlerin antienflamatuar etkilerini sınırlamaktır. Glukokortikoidler ayrıca TGF- β mRNA ekspresyonunu da artırırlar. Hücresel immuniteyi suprese etmelerine rağmen glukokortikoidler, immunoglobulin üretimini artırırlar. Diğer HPA hormonlarının da sitokinler üzerinde etkileri vardır. CRH insan monositlerinden endotoksin-uyarımı IL-1 ve IL-6 salgılanmasını ve ACTH da insan lenfositlerinin IFN- γ üretimini inhibe eder (10,17,19,23,35,37,38,43).

Glukokortikoidler ve IL-1 leptin ekspresyonunu uyarır. Septik olgularda her ikisinin de yüksek düzeylerde bulunması, konakçı savunmasında ve HPA-immun sistem integrasyonunda önemli olabilir (15,25,28).

Akut stres HPA ekseninde şiddetli aktivasyona yol açar. ACTH ve kortizol yükselir. Ancak çeşitli çalışmalarla septik olgulardaki kortizol konsantrasyonlarının çok heterojen olduğu dikkati çekmektedir (39).

Bazal plazma kortizolü yüksek bulunanlarda neden sa-dece eksen aktivasyonu olmayıp, klirensinin azalması, kortikotrop hücrelerin glukokortikoid geri denetimine göreceli dirençleri, ADH gibi CRH ile sinerjik etkili hormonların artmış tonusu veya immun mediatörlerin hipotalamus ve hipofiz düzeyindeki etkileri de sayılabilir (27,35). Septik şok gizli adrenal yetmezlik ve/veya periferik glikokortikoid reseptör direnci ile komplike olabilir (1). Yüksek kortizol düzeyleri ile birlikte glukokortikoid reseptör fonksiyonlarında değişiklik saptanmıştır (32).

Joosten ve ark. (26)'nın çalışmasında meningokok sepsisinden kaybedilen olgularda yüksek ACTH düzeylerine rağmen kortizol yanıtının yetersiz olduğu, sağ kalımda ise orta derecede artmış ACTH ile anlamlı yüksek kortizol düzeyleri dikkati çekmiştir. Kortizol /ACTH oranı sağkalım ile kuvvetle korele bulunmuştur. Yüksek ACTH'ya rağmen kortizol yanıtının yetersiz olmasına bilateral adrenal hemoraji (Waterhouse-Friderich Sendromu), hipotansiyon ve yetersiz perfüzyon nedeniyle adrenal fonksiyonun bozulması, yüksek düzeylerdeki endotoksin ve TNF- α 'nın ACTH reseptörlerini bloke etmesi ve kortikostatin olarak adlandırılan bir peptid ailesinin adrenalin ACTH duyarlığını azaltması neden olabilir. Kortikostatinler immun hücreler tarafından üretilen savunma peptitleridir. İnfeksiyon sırasında artar ve ACTH'yi inhibe ederler. Ayrıca uyarılan insan lenfositleri de ACTH molekül fragmanları salgılayarak ACTH'nın etkilerini antagonize etmiş olabilir (26,44).

Adrenal yetmezliğin insidansı septik şok hastalarında % 25-40 arasında bildirilmektedir. İnsidans adrenal yetmezliğin tanısı için kullanılan kriterlerden oldukça etkilenmektedir (44). Stres altında olmayan sağlıklı kişiler kısa ACTH uyarı testine kortizol düzeyinde 7 µg/dL'den fazla artış ve pik kortizol cevabının 20 µg/dL'yi geçmesi şeklinde yanıt verirler (6).

Mevcut verilere göre kritik hastalıklarda kortizol yanıtının 25-30 µd/dL'yi geçmesi gereklidir. Eksojen ACTH'ya normal cevap adrenal yetmezliği dışlatmaz. Standart ACTH testinde fizyolojik olmayan ve maksimum stres düzeylerindeki ACTH'dan 100-200 kat fazla olan farmakolojik dozlarda ACTH kullanılmaktadır. Gerçekte testin fizyolojik stres düzeyinde ACTH sağlayan 1-2 µg'lık düşük dozla yapılması duyarlığını artırır. Fizyolojik düşük doza cevap vermeyen ACTH direnci olan olgular yüksek doz ACTH testine yanıt verebilirler. Edinsel adrenal yetmezlik olarak tanımlanan bu kavramda ACTH direnci, azalmış adrenal glukokortikoid sentezi ile birliktedir ve mutlak adrenal yetmezlik tanımı göreceli adrenal yetmezlik kavramı ile yer değiştirmektedir (26,27).

Sepsiste adrenal steroid adaptasyonu dikkat çekicidir. Kortizolun uzun süreli hipersekresyonu diğer adrenal steroidlerin daha az salgılanması pahasına gerçekleşmektedir. Geçici ve geriye dönüslü hiperreninemik hipoaldosteronizm ve adrenal androjen düzeylerinde azalma adrenokortikal steroidojenik hormon sentezinde tercihli intra-adrenal şifti göstermektedir (46). Kemirici hayvan modelinde androstenediol ve DHEA'nun direkt antibakterisidal etki göstermeksızın letal bakteriyel infeksiyonlara karşı koruyucu olduğu görülmüş-

tür. DHEA etkisini TNF- α 'nın üretimini bloke ederek göstermektedir (5). DHEAS'in sitotoksik T lenfositlerinden IL-2 üretiminin artırmak şeklinde immunostimulan etkisi vardır. Uzun süreli kortizol yükseklüğünde ACTH üzerinden negatif geri denetimle konsantrasyonunun azalması immunoparaliziye katkıda bulunabilir (35). Bu veriler ve hiperreninemik hipoaldosteronizmde artmış mortalite eşliği mineralokortikoid ve androjen sentezinin kortizol lehine kaydırılmasının yararlı bir adaptasyon mu, yoksa bir disfonksiyon mu olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Hayvan sepsis modellerinde yüksek doz glukokortikoid tedavisi ile artmış hayatı kalım raporlarına ve birkaç prospektif çalışma sonucuna rağmen, daha sonraki geniş, randomize, placebo kontrollu çok merkezli çalışmalar yüksek doz sistemik glukokortikoid tedavisinin septik şok tedavisinde yeri olmadığını ve fizyolojik sınırlar içindeki replasman dozlarının daha uygun olduğunu göstermiştir. Hidrokortizonun 150-300 mg/gün gibi stres dozunda ve 1-2 hafta süreyle uygulanması göreceli adrenal yetmezliği kompanse edebilir (1,26,27,32,35,39,44). Ağır sepsiste bifazik immun cevap gelişebilir ve başlangıçtaki hiperinflamatuvar fazı hipoinflamatuvar veya anerjik evre takip edebilir. Immunoparalizi adı verilen bu dönemde glukokortikoid uygulaması zararlı olabilir. Bu nedenle glukokortikoid uygulaması immunolojik durumu iyi bilinen hastalara kısıtlanmalıdır (39,44).

AKUT İNFEKSİYONLARDA GLUKOZ DENGESİ

İnfeksiyona sistemik cevap sıkılıkla konakçı metabolizmasında ve glukoz dengesinde önemli değişiklikler ile birliktedir ve bu değişikliklerin amacı glukoz kullanımı zorunlu olan dokuları, diğerlerine alternatif yaktılar sunarak güvence altına almaktır. Ancak infeksiyonun ilerlemesi halinde inflamatuvar cevabin mediatörleri olayı farklı bir yöne çevirebilir ve kompanse edilmediği takdirde konakçı organizmayı metabolik tükenme ve ölüme götürebilir. Yanıtın şiddet ve süresine göre sistemik inflamatuvar cevabin klinik görüntüsü hiper- veya hipoglisemi olabilir.

Glukoz homeostazı insulin ile glukagon, adrenalin, büyümeye hormonu ve kortizolden oluşan karıştır hormonlar arasında varolan denge ile sağlanır. Karşıt hormonlar glikojenoliz, glukoneogenez ve lipoliz üzerinde sinerjik etkili olmakla birlikte, stres hiperglisemisinde en önemli rolü glukagon oynamaktadır. Adrenalin β adrenerjik etki ile glukagon salınımını uyarırken, alfa adrenerjik uyarı insulin salınımını inhibe eder (13,40).

Akut infeksiyon ateş, lökositoz, artmış oksijen tüketimi, protein katabolizması ve artmış glukoz döngüsü ile hipermetabolik bir dönemdir. Sepsis ve ağır infeksiyon hastalıklarında glukoneogenezin uyarılması, laktat üretiminin artması, glukoz sentezinin azalıp, periferik glukoz alım ve kullanımının artması ve insulin direnci ile glukoz intoleransının gelişmesi karbonhidrat metabolizmasındaki başlıca değişiklikler olarak özetlenebilir. Bu değişikliklerin nedeni olarak karıştır hormonların etkisi, sempatoadrenal sistemin aktivasyonu, akut infeksiyonun periferik perfüzyonu etkilemesi ve enflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Glikojenoliz ve glukoneogenezin hızlanması sonucu hepatik glukoz üretimi artar. Periferik insulin direnci nedeniyle yükselen insulin düzeylerine rağmen hiperglisemi söz konusudur ve kan glukoz düzeylerindeki artış hepatik glukoz üretiminin baskılaysamaz. Hepatik glukoz üretiminin artması karşı hormonların etkisi ile direkt veya glukoneogenetik öncül maddelerin artması sonucu indirekt olabilir (21). Beyin, sekilli kan hücreleri ve makrofaj içeren birçok dokuda glukoz alımı insulinden bağımsız gerçekleşir. Böylece hiperglisemiye insulin yanıtının bloke edilmesi, kas ve yağ dokusu gibi glukoz alımları insuline bağımlı dokuların glukoz kullanımalarını önleyerek, glukozun non-esansiyel metabolizma için harcanmasına engel olur ve vital organlara yönlenmesini sağlar. Enflamasyonda artan periferik glukoz kullanımının TNF- α , IL-1 ve diğer sitokinlerce insulin-bağımlı olmayan glukoz taşıyıcısı GLUT-1'in aktivitesini arttturmak yoluyla sağlanlığı bilinmektedir (45). Ayrıca IL-1'in glukagon ve kortizol üretiminin sempatik sinir sisteminin santral aktivasyonu yolu ile arttırdığı gösterilmiştir (4).

Septik hastada 2 faz görülebilir. Eğer infeksiyon ağır ve yeterince uzun ise başlangıçtaki hiperglisemiyi hepatik glukoz üretiminde düşüş izler ve hipoglisemi gelişebilir. Bu duruma uygunuz insulin salınımı da eşlik edebilir. Hipogliseminin yanısına alanın, glisin ve laktat düzeylerinin yüksek olması bozulmuş glukoneogeneze işaret etmektedir. Septik hayvanlarda glukoz üretiminin azaldığı gösterilmiştir ve karaciğer üzerindeki inhibitör etkinin bakteriyel endotoksin aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (42). Sistemik stres yanıtının oluşumunda gelişen hipogliseminin patogenezinde gözlenen hepatik glukoz üretimindeki azalmadan yüksek düzeylerdeki pro-inflamatuv sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Özellikle IL-6'nın glukoneogenezin anahtar enzimi fosfoenolpiruvat karboksikinazı (PEPCK) inhibe ettiği bilinmektedir (22). Ayrıca sitokinler glukoz taşıyıcısı GLUT-2'nin inhibisyonu yoluyla da glukozun hepatik salınımını azaltarak hipoglisemiye katkıda bulunabilirler (45).

Makrofaj migrasyonunu önleyen faktör (MIF) konakçı immünitesinde ve glukokortikoidlerin immün ve inflamatuv sistem üzerindeki etkilerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (41). MIF in-vivo aktive immün hücrelerden olduğu kadar, ön hipofizden ve insulin salınımını uyaran otokrin bir faktör olarak pankreas β hücrelerinden de salgılanmaktadır. MIF immün elektron mikroskopisinde ACTH ve TSH içeren hipofiz hücrelerindeki granüllerde gösterilmiştir (36). TNF- α ve IL-1 ile birlikte MIF sepsiste akut faz reaksiyonunda önemli bir aracıdır ve sistemik inflamatuv olaylarda dolaşımındaki MIF düzeyleri yükselir. MIF glukokortikoidlerin immun sistem üzerindeki etkilerini inhibe eder ve hiperglisemi, hiperlipidemi ve insulin direnci gibi sistematik etkilerine karşı fonksiyondadır. Stres hiperglisemisinde glukoz homeostazının sağlanabilmesi daha yüksek insulin düzeylerine gereksinim yaratır ve yüksek MIF düzeyleri bu bağlamda yararlı olabilir. Çünkü MIF β hücrelerinden glukoz-uyarımı insulin etkilerini artırrarak glukokortikoidlerin hiperglisemik etkilerini sınırlandırır (41).

Leptin ob gen ürünü olan çok yönlü bir moleküldür. Gıda alımı, metabolik ve endokrin fonksiyonların yanısıra, imünite, inflamasyon ve hematopoez üzerinde de düzenleyici rolü vardır. Lenfosit ve hemapoietik öncül hücreler üzerinde proliferatif ve anti-apoptotik aktivite gösterir (15,28). Septik olgularda leptin konsantrasyonları artar; endotoksin, TNF- α ve IL-1 β plazma leptin ve adipoz doku leptin mRNA düzeylerini artırır (16,18). Akut endotoksemide leptin gen ekspresyonunu inflamatör mediatörlerle刺激 veya enerji metabolizmasındaki inflamasyon kaynaklı değişiklikler nedeniyile inhibisyon olmak üzere iki karşı mekanizma belirler (28).

Sonuç olarak, stres koşulunda gelişen orta derecede bir hipergliseminin osmotik etki gözlenmediği sürece periferik dokuların enerji gereksinimini sağlama açısından potansiyel yararları olabilir. Glukoz konsantrasyonunun 9-11 mmol/L (150-200 mg/dl) arasında tutulması bu desteği sağlayacağı gibi, osmotik diürez nedeniyle sıvı ve elektrolit kaybına da yol açmayacaktır. Teorik temelde insulinin protein sentezini artttirması gerçegine rağmen, klinik çalışmalar terapötik insulin kullanımının önemli bir yararı olmadığını göstermektedir. Septik olguların kötü prognostik kriter olan hipoglisemi açısından yakın takibe alınması büyük önem taşımaktadır (21).

AKUT İNFEKSİYONLARDA TIROİD HORMON PROFİLİ

Açlık ve akut hastalık durumlarında total T3 tipik hipotiroidik düzeylere düşer. Bu metabolizmayı normal sınırlarda tutmaya yönelik bir adaptasyon çabası olarak yorumlanabilir. Patolojik durumun ilerlemesi halinde total T4'de normal sınırların altına iner. Bu değişiklikler umulan yükselmeye rağmen, normal veya azalmış TSH düzeyleri ile birliktedir. Tiroid hormon düzeylerinde izlenen bu profil Tiroid Dışı Hastalığı (TDH) tanımlar (12). T4 düzeylerindeki düşüş mortalite oranı ile yakın ilişki gösterir. Total T4'ün 4 μ g/dl'nin altında olması durumunda ölüm oranı % 50 iken, < 2 μ g/dl değerlerde bu oran % 80'e çıkmaktadır (30). İyileşme döneminde total T3 ve T4 normale dönerken, TSH'da geçici bir yükselme gözlenir. Giderek kötüleşen ve kaybedilen hastalarda azalma devam eden tiroid hormon düzeylerine TSH'da progressif azalma eşlik eder (3).

TDH'da günlük T4 degradasyonu % 35 azalırken, bu oran T3 için % 75'dir. Bu veri dokularla tiroid hormon temininde önemli bir azalma olduğunu göstergesidir (9). Dokuların T4 alımı da körelmiştir. Bu durum hücresel ATP düzeylerinin akut hastalık ve açlık nedeniyle azalması ile ilişkilidir (12).

TDH'da TRH sentezi azalmıştır. Bu nedenle TSH düzeyleri düşük veya azalmış tiroid hormon düzeyleri ile uyuşmaz biçimde normaldir. Ayrıca TRH'daki azalma TSH'in glikolizasyonunu bozarak TSH biyoaktivitesini de düşürür (12).

TDH'da değişen tiroid hormon profili için çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Total tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasına karşın serbest T3 ve T4 düzeylerinin normal bulunması, T3 ve T4'ün taşıyıcı proteinlerine bağlanmasının inhibe edildiğini düşündürmüştür (8). Ancak Mendel ve ark. (31) gerçek nedenin azalan TRH-TSH uyarısına ikincil T4 sentezindeki azalma olduğunu göstermişlerdir.

T₄'ün hücresel alımının azalması, T₃'e deiyodinize edilecek azalmış substrat anlamına gelir. Ayrıca intraselüler tip I iyodotironin deiyodinaz enzim fonksiyonunun da azaldığı gözlenmiştir (12).

TDH'da hipofizer cevap normaldir. Periferdeki hipotiroidik tiroid hormonu düzeylerine rağmen TSH'ın yükselmesinin sebebi, intrapitüiter T₄→T₃ dönüşümünün artmış, diğer dokuların hipotiroidik olmasına karşın hipofiz içi T₃ düzeylerinin normal ve hipofizin ötiroid olması şeklinde açıklanabilir.

TDH'da indüklenmiş hipotiroidizmin kalori harcanmasını azaltması nedeniyle yararlı bir yanıt olduğu açıklaması teleojiktir ve gerçek gözleme dayanmamaktadır. Hormon düzeylerinin düşüklük derecesi ile mortalite oranı arasında korelasyon olması bu hipoteze ters düşmektedir.

TDH sendromunda hipotiroidizm patogenezinde leptin ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin beyin ve hipotalamik merkezler düzeyindeki olası inhibitör etkileri üzerinde durulmuş, ancak kesin bir nedensel ilişki kurulamamıştır (12).

Özetle TDH sendromunda hipotalamik TRH mRNA düzeylerinin azalmış olması ve TRH enjeksiyonuna normal TSH, T₃ ve T₄ yanıtının alınması primer problemin düşük TRH sekresyonu olduğunu düşündürmektedir. Biyokimyasal hipotiroidizmin tedavisiz bırakılması veya belirgin bir fizyolojik yanıt beklemeksiz T₃ replasman tedavisi uygulanması teorik temelde tartışılabilir. Hormon replasman tedavisinin zararlı etkileri gözlenmemiş ve bazı çalışmalarda yararlı etkileri olduğu bildirilmiş olmasına rağmen rutin T₃ tedavisiin yerini yoktur.

AKUT İNFEKSİYONLARDA SU VE TUZ DENGESİ

Hücreçi ve hücredişi sıvının volüm ve bileşimi birçok patolojik durumda değişikliğe uğrar. Normal metabolik aktivitenin başarılı olması için hücreçi sıvı osmolalitesinin optimal düzeylerde tutulması zorunludur. Beynin hiper- veya hipoosmolar durumlara adaptasyon yeteneği antidiüretik hormon (ADH), östrojen, androjen, progesteron ve atrial natriüretik peptid (ANP) gibi birçok hormon ve fiziksel faktör tarafından etkilenir. ADH salınımı için artmış plazma osmolalitesi ve azalmış intravasküler volüm başlıca uyaranlardır. Pnömoni gibi pulmoner, bulbar poliomyelit ve menenjit gibi intrakranial infeksiyonlar, ilaçlar, tümörler, hipoksi ve stres gibi birçok faktör ADH salınımını uyarır. Bu patolojilerde gözlenen ADH artışı Uygunsu ADH Sendromu (SIADH) adı verilir (2,7,20,29).

SIADH'da artmış renal su tutulumu dilüsyonel hiponatremi ile sonlanır. Tiroid, adrenal, böbrek, karaciğer ve kardiyak fonksiyonların normal olması koşulu ile plazma Na < 130 mmol/L, plazma osmolalitesi < 280 mosm/L, idrar Na > 25 mmol/L, idrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi bulunması SIADH için tanıtıcıdır (2,7,11,20,29). SIADH için tanımlanan kriterleri taşıyan, ancak plazma volümünün

azaldığı olgularda hiponatremi nedeni hipovolemiye yol açan uygunsu natriürezdir ve bu grup Serebral Tuz Yitme (CSW) Sendromu olarak tanımlanır ve akut santral sinir sistemi hastalıklarında en az SIADH sıklığında yaşanan, ancak az bilinen ve çoğunlukla SIADH ile karıştırılan farklı bir antitedir (2,7,11,20,29).

Tedavi yaklaşımları bütünüyle karşıt olan uygunsu ADH ve serebral tuz kaybı sendromlarının erken ayırcı tanısı büyük önem taşır. Her ikisi de serum elektrolit düzeylerinde benzer değişiklikler içerdiklerinden erken dönemde rutin laboratuvar verileriyle ayrılmaları zor olabilir. Hiponatremi, serum hipoosmolalitesi, üriner Na atılmışının fazla ve idrar osmolalitesinin serum osmolalitesine göre yüksek olması ortak bulgular iken, SIADH'lı hastaların övolemik veya hiper-volemic olmasına karşın, serebral tuz kaybı olgularında hipovolemi varlığı tek ve çarpıcı farkı oluşturur. ADH her ikisinde artmıştır ama SIADH'daki artış mevcut tablo ile kesinlikle uyumsuzdur (2,7,11,20,29).

Ayırcı tanı için, plazma ve total kan volümünün ve ADH, ANP, plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeylerinin bilinmesi gerekdir ki bu bilgilere rutin koşullarda ulaşılması oldukça güçtür. Dolayısıyla ayırcı tanı için vücut ağırlığı ve sıvı dengesinin izlemi, santral venöz basıncı ve kan basıncında ortostatik değişiklikler, kalp hızı, deri turgoru ve müköz membranların durumu gibi dehidratasyon klinik bulgularını içeren prospektif klinik veriler önem kazanır.

SIADH'da sorun ADH'nın osmoregülasyon defektidir; normal osmotik geri denetim mekanizmasının kontrolü dışından gerçekleşen bir ADH sekresyonu mevcuttur (20).

Serebral tuz kaybı sendromunda gelişen hiponatremiden ANP'in sorumlu olduğu düşünülmektedir; natriüretik peptidin aşırı salgılanmasına ikincil bir natriürez söz konusudur. Fare beyninde kardiyovasküler sistemi regule eden bölgede de ANP içeren nöronların varlığı gösterilmiştir (14,24). ANP ve beyin natriüretik peptid (BNP) sekresyonları normal koşullarda artmış kardiyak volüm ve basıncı tarafından uyarılır. Her ikisi de natriüretik, damar gevşetici ve aldosteron inhibe edici özelliklere sahiptir. Beyinde üretilen ANP'ler kardiyak kaynaklı olanların etkisini potansiyel eder. ANP ve BNP kan beyin bariyerini geçemez. Ancak intrakranial hastalıklarda (örneğin menenjit) ANP ve BNP içeren hücrelerin hasarı bu pasaja izin verir (29).

Serum hipoosmolalitesi suyun hücredişi kompartmandan hücreçi kompartmana geçişine ve jeneralize hücresel ödeme, nörolojik bozulmaya ve konvülsiyonlara sebep olur. Bu koşullarda yanlış terapötik seçim klinik durumu ağırlaştırır. SIADH'de temel tedavi yaklaşımı sıvı kısıtlaması iken, serebral tuz kaybı durumunda erken Na ve sıvı suplamentasyonu şarttır. SIADH'da ağır su entoksikasyonu durumunda furosemid ile birlikte hipertonik tuz solüsyonlarının IV uygulanması serum Na konsantrasyonlarının düzelmeyi ve diürezi sağlar (7,20,29).

KAYNAKLAR

- 1- Annane D: Corticosteroids for septic shock, *Crit Care Med* 29:S117 (2001).
- 2- Arieff IA: *The Endocrine Response to Acute Illness*, s.27, Karger, Basel (1999).
- 3- Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB: The relationship between serum T3 and TSH during systemic illness, *J Clin Endocrinol Metab* 54:1229 (1982).
- 4- Basedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA: Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones, *Science* 233:652 (1998).
- 5- Ben-Natahan D, Padgett D, Loria RM: Androstenediol and dehydroepiandrosterone protect mice against lethal bacterial infections and lipopolysaccharide toxicity, *J Med Microbiol* 48:425 (1999).
- 6- Briegel J, Schelling G, Haller M et al: A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery, *Intensive Care Med* 22:894 (1996).
- 7- Bussmann C, Bast T, Rating D: Hyponatremia in children with acute CNS disease: SIADH or cerebral salt wasting? *Child's Nerv Syst* 17:58 (2001).
- 8- Chopra IJ, Huang TS, Bereda A et al: Serum thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illness, *Metabolism* 35:152 (1986).
- 9- Chopra IJ, Taing P, Mikus L: Direct determination of free T3 in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay, *Thyroid* 6:255 (1996).
- 10- Chrousos GP, Elenkov IJ: *Endocrinology*, 4th ed., s. 571 WB Saunders Co., Philadelphia (2001).
- 11- Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, Bolk JH: Hyponatremia in intracranial disorders, *Netherlands J Med* 58:123 (2001).
- 12- DeGroot LJ: *Endocrinology*, 4th ed., s. 1507, WB Saunders Company, Philadelphia (2001).
- 13- Drucker DJ: *Endocrinology*, 4th ed., s. 728, WB Saunders Company, Philadelphia (2001).
- 14- Espinger EA: Physiology of natriuretic peptides, *J Intern Med* 235:527 (1994).
- 15- Fantuzzi G, Faggioni R: Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis, *J Leukoc Biol* 68:437 (2000).
- 16- Finck BN, Kelley KW, Dantzer R, Jonhson RW: In vivo and in vitro evidence for the involvement of tumor necrosis factor-alpha in the induction of leptin by lipopolysaccharide, *Endocrinology* 139:2278 (1998).
- 17- Gloddek J, Lohrer P, Stalla J et al: The intrapituitary stimulatory effect of lipopolysaccharide on ACTH secretion is mediated by paracrine-acting IL-6, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:410 (2001).
- 18- Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al: Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters, *J Clin Invest* 97:2152 (1996).
- 19- Harbuz MS, Stephanou A, Sarlis N, Lightman SL: The effects of recombinant human IL-1 alpha, IL-1 beta or IL-6 on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation, *J Endocrinol* 133:349 (1992).
- 20- Harris HW: *Textbook of Pediatrics*, 16th ed., s. 1684, WB Saunders Company, Philadelphia (2000).
- 21- Heller SR, Robinson RTC: *The Endocrine Response to Acute Illness*, s. 4, Karger, Basel (1999).
- 22- Hill M, McCallum R: Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment, *J Clin Invest* 88:811 (1991).
- 23- Igaz P, Fallus A, Glaz E, Racz K: Cytokines in diseases of the endocrine system, *Cell Biol Internat* 24:663 (2000).
- 24- Imura H, Nakao K, Itoh H: The natriuretic peptide system in the brain implications of the central of cardiovascular and neuroendocrine functions, *Front Neuroendocrinol* 13:217 (1992).
- 25- Janik JE, Curti BD, Considine RV et al: Interleukin-1-alpha increases serum leptin concentration in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 82:3084 (1997).
- 26- Joosten KFM, De Kleijn ED, Westerterp M et al: Endocrin and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors, *J Clin Endocrinol Metab* 85:3746 (2000).
- 27- Koo DJ, Jackman D, Chaudry IH, Wang P: Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis, *Crit Care Med* 29:618 (2001).
- 28- Leininger MT, Portocarrero CP, Bidwell CA et al: Leptin expression is reduced with acute endotoxemia in the pig: Correlation with glucose, insulin, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), *J Interferon Cytokine Res* 20:99 (2000).
- 29- Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S: Cerebral salt wasting syndrome: Does it exist? *Nephron* 82:100 (1999).
- 30- Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD: Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 2:119 (1992).
- 31- Mendel CM, Laughton CW, McMahon FA, Cavalieri RR: Inability to detect an inhibitor of thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroidal illness, *Metabolism* 40:491 (1991).
- 32- Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ et al: Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock, *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:197 (1995).

- 33- Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC et al: Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock, *J Clin Endocrinol Metab* 80:1799 (1995).
- 34- Navarra P, Tsagarakis S, Faria MS et al: Interleukins-1 and 6 stimulate the release of ACTH-41 from rat hypothalamus in vitro via the eicosanoid cyclooxygenase pathway, *Endocrinology* 128:37 (1992).
- 35- Newell-Price J, Trainer PJ: *The Endocrine Response to Acute Illness*, s. 110, Karger, Basel (1999).
- 36- Nishino T, Bernhagen J, Shiki H et al: Localization of MIF to secretory granules within corticotrophic and thyrotrophic cells of pituitary gland, *Mol Med* 1:781 (1995).
- 37- Petrovsky N: Towards a unified model of neuroendocrine-immun interaction, *Immunol Cell Biol* 79:350 (2001).
- 38- Reinhart K, Karzai W: Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: Update on clinical trials and lessons learned, *Crit Care Med* 29:S121 (2001).
- 39- Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D et al: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone, *Crit Care Med* 29:310 (2001).
- 40- Steiner DF, Bell GI, Rubenstein AH, Chan SJ: *Endocrinology*, 4th ed., s. 667, WB Saunders Company, Philadelphia (2001).
- 41- Waeber G, Calandra T, Bonny C, Bucala R: A role for the endocrine and pro-inflammatory mediator MIF in the control of insulin secretion during stress, *Diabetes Metab Res Rev* 15:47 (1999).
- 42- Wolf RR, Burke JF: Glucose and lactate metabolism in experimental septic shock, *Am J Physiol* 235:R219 (1978).
- 43- Yang EV, Glaser R: Stress-induced immunomodulation: Impact on immune defenses against infectious disease, *Biomed & Pharmacother* 54:245 (2000).
- 44- Zaloga GP: Sepsis-induced adrenal deficiency syndrome, *Crit Care Med* 29:688 (2001).
- 45- Zeller WF, Goto M, Parker J: Glucose transporters (GLUT 1,2 and 4) in fat, muscle, and liver in a rat model of endotoxic shock, *Biochem Biophys Res Commun* 198:923 (1994).
- 46- Zipser RD, Davenport MW, Martin KL et al: Hyperreninemic hypoaldosteronism in critically ill: A new entity, *J Clin Endocrinol Metab* 53:867 (1981).