

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**TRAVMATİK BEYİN HASARI TANISIYLA İZLENEN
HASTALARDA ERKEN DÖNEM
HİPOTALAMUS-HİPOFİZ ADRENAL
AKSİN İNCELENMESİ**

Proje No: TSU-10-2909

Proje Türü: Bilimsel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Ahmet Selçuklu

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Araştırmacı: Uzm. Dr. Gülşah Elbüken

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

Eylül-2012

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	28
KAYNAKLAR	29
EK-1	35
EK-2	38

ÖZET

Amaç: Travmatik beyin hasarı tanısıyla izlenen hastalarda erken dönem hipotalamus- hipofiz- adrenal aksın incelenmesi amacıyla, 1 µg ACTH uyarı testi ile elde edilen total kortizol, serbest kortizol (SK) ve serbest kortizol indeksi (SKI) yanıtlarıyla, tükürük kortizolü yanıtlarını karşılaştırmak.

Materyal ve metod: Çalışmaya 39 travmatik beyin hasarlı hasta alındı. Testin başlangıcında ve daha sonra 30 dk. aralıklarla plazma total kortizol ve kortizol bağlayıcı globulin (KBG) düzeyi ölçümü için kan örnekleri ve tükürük kortizolü ölçümü için tükürük örnekleri alındı. Elde edilen total kortizol ve KBG düzeyleri sayesinde her birey için Coolens yöntemiyle SK ve total kortizolün KBG'ye bölünmesi suretiyle SKI hesaplandı.

Bulgular: Tüm parametreler açısından ACTH uyarı testi sonrası bazal değerlere göre pik hormon yanıtı elde edildi. Serbest kortizol ile tükürük kortizolü arasında korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç: Bazal ve uyarılmış hormon değerleri açısından bakıldığında TBH bulunan hastalarda HHA aksın korunmuş olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: Travmatik beyin hasarı, ACTH uyarı testi, HHA aks, total kortizol, tükürük kortizolü, serbest kortizol, serbest kortizol indeksi.

ABSTRACT

Aim: This study was performed to compare total cortisol, calculated free cortisol (cFC), free cortisol index (FCI), and salivary cortisol responses to 1 µg ACTH stimulation test for hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis evaluation in patients with traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods: This study was carried out on 39 patients with TBI. Blood and salivary samples were taken from the individuals for measurement of serum and salivary cortisol and cortisol binding globulin levels (CBG) following 1 µg ACTH stimulation test. Free cortisol index (FCI), by dividing total cortisol levels to CBG levels, was calculated.

Results: After ACTH stimulation tests, peak hormone levels were observed in all hormones related to basal levels. There was no correlation between free cortisol and salivary cortisol levels.

Conclusion: It was found that HPA axis functions were intact in patients with TBI.

Key words: Traumatic brain injury, ACTH stimulation test, HPA axis, total cortisol, salivary cortisol, calculated free cortisol, free cortisol index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organizmada strese karşı uygun kortizol yanıtının oluşturularak yaşamın sürdürülebilmesi için hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın normal çalışması gereklidir. HHA aksın değerlendirilmesinde kullanılan pek çok dinamik test bulunmaktadır. Bunlar arasında insülin ile oluşturulan hipoglisemiye kortizol cevabının ölçüldüğü insülin tolerans testi (ITT), altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (1-6). Ancak ITT'nin yaşlılarda, iskemik kalp hastalığı olanlarda, epilepsi hastalarında kontrendike olması; ağır hipoglisemi, aritmi, anjina atağı, şuur kaybı, miyokard infarktüsü ve hatta ölüm gibi ciddi yan etkilerinin bulunması testin kullanımını kısıtlayan etmenlerdir (1, 6).

Bu sebeple 250 µg ACTH uyarı testine 30. dk kortizol cevabına bakılması alternatif olarak ortaya atılmıştır ve ITT ile arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (7-12). Ancak bazı araştırmacılar, 250 µg ACTH kullanımının adrenal korteksin normalden çok fazla uyarılmasına bağlı yanlış pozitif sonuç verebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu görüşten yola çıkarak 1 µg ACTH uyarı testinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (13-17). Buna dayanarak 1 µg ACTH testinin ITT yerine kullanılabilirliği üzerinde durulmuştur ve çeşitli çalışmalarda her iki dozda da yapılmış ACTH uyarı testleri kullanılmış ve kullanılmaktadır (6-20).

Dolaşımdaki kortizolün % 90'dan daha fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Yaklaşık % 10 kadarı ise serbest halde bulunur ve bu serbest form, biyolojik olarak aktif kısımdır. Kortizol plazma proteinlerinden en fazla kortizol bağlayıcı globulin (KBG)'e bağlanmaktadır. Sepsis, yanık, cerrahi gibi kritik hastalık durumunda çeşitli sebeplere bağlı olarak KBG konsantrasyonları düşmekte ve serbest haldeki kortizol oranı artmaktadır (21). Kortizol ölçümünde rutinde kullanılan kitler total (serbest ve bağlı kısmı birlikte) kortizolü ölçmektedir. Bu sebeple özellikle kritik hastalıkları olanlarda total kortizol yerine serbest kortizol (SK)'ün ölçülmesi elde edilen sonuçların daha doğru yorumlanmasını sağlayabilir (21, 22).

SK ölçümü zahmetli, laboratuara göre değişken sonuçlar verebilen, maliyeti yüksek ve tekrarlanırlığı zor bir yöntem olup bu sebeple günlük pratikte kullanımı kısıtlıdır (23). Bunun yerine çeşitli yöntemlerle KBG'yi ölçerek, total kortizolle arasındaki orandan serbest kortizolü tahmin etmeye yarayan pek çok hesaplama yöntemi geliştirilmiştir. Bunlardan başlıcaları Coolens metoduyla SK tayini (24) ve total kortizolün KBG'ye bölünmesiyle elde edilen serbest kortizol indeksi (SKI)'dir (25, 26).

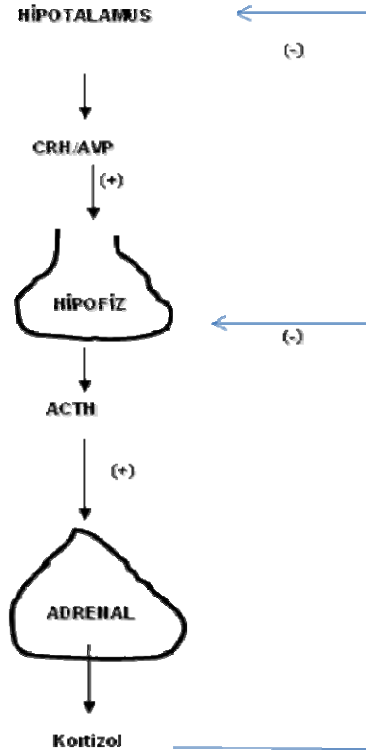
Tükürük, idrar gibi vücut sıvılarına kortizolün serbest kısmının difüzyon ile kolayca geçtiği bilindiğinden, SK'ü dolaylı olarak yansıtan tükürük kortizolü ölçümü de yapılmaktadır (27).

Bu çalışmada 1 ACTH uyarı testi uygulanan TBH tanılı hastalarda total kortizol, SK, SKI ve tükürük kortizolü yanıtları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS

ACTH, proopiomelanokortin (POMK) derivesi olan, anterior hipofizden salgılanan 39 aminoasit (aa) içeren bir peptid yapılı hormondur. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülatasını uyararak kortizol salgılanmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde ACTH salgısı hipotalamustan salgılanan CRH tarafından düzenlenir. CRH salgılanması ön hipofizden ACTH salgılanmasına sebep olmakta, bu da adrenal kortizol salınımına yol açmaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez arasındaki bu etkileşime hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks adı verilmektedir. Adrenal kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif feed-back etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır. Posterior hipofizden salgılanan bir başka hormon olan arjinin vazopressin (AVP), CRH varlığında hipofizden ACTH salgılanmasını uyarmaktadır (28) (Şekil-1).



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks

Stres durumunda HHA aksın önemi ilk defa 1936 yılında Hans Selye tarafından “genel adaptasyon sendromu” olarak tanımlanmıştır (29). Akut ve kronik stres oluşturan pek çok durum HHA aksı etkilemektedir. Strese karşı oluşan yeterli kortizol düzeyi konak immun yanıtını, ara metabolizmasını ve kardiyovasküler sistemini düzenler ve homeostazı sağlar. Kritik hastalıklar olarak tanımlanan travma, cerrahi, yanıklar, kanamalar ve enfeksiyon gibi durumlarda salgılanacak olan yeterli kortizol düzeyi organizmanın hayatta kalması için şarttır. Organizma stres oluşturan bir durumla karşı karşıya kaldığı durumda önce hipotalamustan CRH salgısı artar, bu da sırasıyla hipofizden ACTH salgısını uyarır ve salgılanan ACTH da adrenalden kortizol salgılanmasıyla sonuçlanır (30-33).

2.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

2.4.1. BAZAL TESTLER

HHA aksın değerlendirilmesinde kullanılan ilk basamak test, bazal ACTH ve kortizol ölçümüdür.

Bazal ACTH ölçümü: Günümüzde çeşitli laboratuvarlarda kullanılan ACTH ölçüm metodlarıyla hata oranı yüksektir ve ne yazık ki çok güvenilir ve hassas bir ACTH ölçüm metodu yaygın olarak mevcut değildir. Plazma ACTH düzeyinin ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri Radyoimmünoassay (RIA)’dır. Bu yöntemde biyolojik olarak aktif olan ACTH’nın 1-24 aa zinciri ölçülmektedir. ACTH hormonunun çevresel faktörlerden kolaylıkla etkilenebilmesi sebebiyle uygun şartlarda alınıp, laboratuvara ulaştırılması çok önemlidir. Antikoagülanlı dondurulmuş tüplere (EDTA’lı hemogram tüpü) kan alınarak hemen serumu ayrıştırılmalı ve serum ölçüm yapıncaya kadar -20 veya -80 °C’de saklanmalıdır (1).

Bazal ACTH düzeyinin normal değerleri yaklaşık 9-25 pg/ml ‘dir ve epizodik salınım nedeniyle dalgalanmalar gösterir. Bazal ACTH ölçümü, ACTH’nın stabil olmaması, kanın alınması ve laboratuvara ulaştırılmasında özel yöntemlerin gerekmesi gibi tüm dezavantajlarına rağmen primer ve sekonder adrenal yetmezlik ayırımında basit ve tanı değeri yüksek bir testtir (1).

Adrenal bezden salgılanan kortizol vücudun tüm sıvılarına dağılır. Kortizol düzeyi, serumdan başka idrar ve tükürükte de ölçülebilmektedir. İdrarda kortizol düzeyi ölçümünün en önemli dezavantajı kortizol düzeyindeki hızlı değişimleri gösterememesidir. Serumda kortizol

ölçümleri klinik uygulamalarda ve araştırmalarda en çok kullanılan yöntem olmakla birlikte, damardan kan alınmasının oluşturduğu stresten etkilenebilmektedir. Ayrıca günlük aktiviteleri esnasında kişilerden ardışık örnek alınması için pek kullanışlı bir yöntem değildir.

Bazal total kortizol ölçümü: Günlük klinik pratikte ve pekçok bilimsel araştırmada kullanılan kortizol ölçümü total kortizol (plazma proteinlerine bağlı ve serbest kısmı birlikte ölçmekte) ölçümüne dayanmaktadır. Kortizol düzeyi ölçümü klinik uygulamalarda adrenal fonksiyonların yeterli ya da fazla çalışmasını değerlendirmek açısından yapılmaktadır. Bazal kortizolün bir defa ölçümü adrenal fonksiyonlar açısından tek başına fikir vermekte yeterli değildir. Günün değişik saatlerinde birden fazla ölçüm veya ön tanıda düşünölen adrenal fonksiyon bozukluğunun türüne göre uyarı veya baskılama testleriyle kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Normal total kortizol değerleri: Normal ölçölen kortizol değerleri 5-20 $\mu\text{g/dL}$ 'dir. Kortizol değeri 3 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altındaysa adrenal yetmezlik olasıdır (4, 11, 34). şiddetli strese rağmen herhangi bir anda alınan kortizol düzeyinin 4.5 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olmasının da adrenal yetmezlik delili olarak alınabileceği ifade edilmektedir (1). Diğer yandan ciddi adrenal yetmezlik hariç tutulursa, ılımlı veya subklinik adrenal yetmezlik bulunan hastalarla sağlıklı kişilerin bazal kortizol ve ACTH düzeyleri birbirine benzemektedir (35, 36). Bu nedenle normal ile hafif HHA aks yetmezliğinin ayırıcı tanısında bazal kortizol ve ACTH ölçümü nadiren yararlı olur.

Kortizol düzeylerini etkileyen durumlar:

Depresyon, hipertiroidizm, hipoglisemi, obezite, gebelik, stres gibi durumlarda kortizol düzeyi yüksek bulunurken karaciğer sirozu, hepatit, hipotiroidizm gibi durumlarda kortizol düzeyleri düşük ölçölebilmektedir (37).

2.4.2. ÖZELLİKLI TESTLER

Serbest Kortizol (SK) Ölçümü:

Dolaşımdaki kortizolün %90 kadarı KBG ve albumine bağlı olarak taşınmakta olup, %10'luk serbest kısım biyolojik olarak aktif formdur (22, 38). KBG, 25 $\mu\text{g/dL}$ 'ye kadar olan kortizol değerlerini bağlayabilmekte ve bu değerin üstünde sature olmaktadır. Bu değerlerin üstündeki kısmı ise albumin bağlamaktadır (21, 39). Eğer albumin değerleri 2.0 gr/dL 'nin altına düşerse bu kısım albumine bağlanamayıp, kanda kortizolün serbest kısmı yükselmektedir. Ayrıca kritik hastalık durumlarında KBG'nin de düştüğu gösterildiğinden, eğer total kortizol ölçümü yapılırsa kortizol düzeyleri yanlışlıkla normalden düşük saptanabilmektedir. Bu sebeple SK

ölçümü önem kazanmaktadır (30). Serbest kortizolü equilibrium dializ, tracer dilüsyon, tandem mass spektrometri ve ultrafiltrasyon gibi yöntemlerle doğrudan ölçen birçok çalışmada kritik hastalık durumlarında SK'ün total kortizole göre daha fazla oranda yükseldiği görülmüştür (23, 40-42). Total kortizol değerleri 2-3 kata kadar yükselirken SK değerleri 7-10 kat artmıştır (23). Ancak SK'ün doğrudan ölçümünde birtakım sıkıntılar mevcuttur. Laboratuvar bağımlı olması, ölçümün uzun zaman alması, laboratuvara göre sonuçların değişiklik gösterebilmesi sebebiyle SK değerlerinin KBG değeri ve total kortizol değerlerinden dolayı olarak tahmini yoluna gidilmiştir.

Coolens metoduyla SK hesaplanması:

Coolens tarafından öne sürülen, total kortizol ve KBG değerleri kullanılarak SK hesaplanmasına dayanan bir formüldür. Çeşitli çalışmalarda SK değerlerinin doğrudan ölçülen değerleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir (43).

Serbest kortizol indeksi (SKI):

Total kortizolün, KBG'ye bölünmesi ile hesaplanır. Çeşitli çalışmalara dayanarak bu metodun SK değerlerini total kortizol ölçümünden daha iyi yansıtabileceği düşünülmektedir (26, 40).

Tükürük Kortizolü Ölçümü:

Tükürüğün üst sindirim sistemindeki mukozaları nemlendirme ve yutma işlemini kolaylaştırma görevleri dışında çeşitli hormon ve enzimleri içermesi bakımından hormonal açıdan da pek çok görevleri vardır. Steroid hormonlar dolaşımdaki özgül taşıma proteinlerine bağlanarak, salgı bezlerine pasif difüzyonla geçerler (44). Tükürük plazma proteinlerine bağlı olmayan serbest kortizol içermektedir. Biyolojik olarak aktif olan kortizolün serbest kortizol olduğu göz önünde bulundurulduğunda tükürükteki kortizolün ölçümü değer arz etmektedir. Bu sebeple çeşitli hastalık gruplarında HHA aksın incelenmesinde tükürük kortizolü ölçümü kullanılmıştır. Tükürük kortizolü ölçümü invaziv olmaması, bireyin günlük aktiviteleri esnasında kolayca örnek verebilmesi ve örneklerin uzun ön hazırlık aşaması gerektirmemesi sebebiyle daha kullanışlı bir yöntemdir (27, 45).

2.4.3. DİNAMİK TESTLER

2.4.3.2. Kısa ACTH Uyarı Testi

HHA aksı değerlendirilmede uzun süredir kullanılan ACTH uyarı testi ITT'ye alternatif bir test olarak sunulmuştur. Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 µg veya 250 µg ACTH i.v. olarak yapılır. 30. ve 60. dk'larda kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nın i.v. ya da intramusküler (i.m.) yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (46). Test sonrası normal ya da düşük kortizol cevabının ayırımında kullanılacak pik kortizol düzeyi hakkında fikir birliği olmamakla birlikte, test sırasında herhangi bir zamanda kortizol değerinin 20 µg/dL olması genellikle pozitif cevap olarak kabul edilmektedir (33,47-49). 18 µg/dL'nin üzerindeki değerlerin % 100 sensitivite ve % 80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir (50).

Primer adrenal yetmezlikte adrenokortikal doku yeterince kortizol salgılayamadığından hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feed-back etki ortadan kalkar. Dolaşımdaki ACTH düzeyi artmış olacağından dışarıdan verilen sentetik ACTH adrenal bezi uyaramaz. Aynı şekilde, uzun süreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ya da ACTH sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak adrenal atrofi gelişmesi ve ACTH reseptör ekspresyonunda azalma sonucu dışarıdan verilen sentetik ACTH'ya cevap alınmaz (51). Bu nedenle test HHA aksındaki bozukluğun yerini göstermez. 1 µg'ın maksimum kortizol cevabına yol açabilen en düşük doz olduğu, özellikle sekonder adrenal yetmezlik ve hafif HHA aks bozukluğu gibi durumları saptamak için aksın değerlendirilmesinde 250 µg'dan daha kullanışlı olduğu ileri sürülmüştür (6, 10, 17, 52, 53). Son çalışmalarda adrenokortikal fonksiyon bozukluğunu ortaya koymak amacıyla HHA aksın değerlendirilmesinde 1 µg ACTH testinin 250 µg ACTH veya ITT'ye göre daha hassas olduğu bildirilmiştir (6, 54,55). 250 µg ACTH uyarı testinde kullanılan ACTH dozu maksimal adrenal uyarı için gerekenden en az 1000 kat daha fazladır. Bu durum yanlış pozitif kortizol cevabı olmasına ve HHA aks bozukluğunun tanısında yanılgılara yol açabilir (6, 56). Diğer yandan çok daha küçük ACTH dozlarıyla maksimal bir adrenal cevap alınabileceği ve aksındaki hafif bozuklukların daha fazla ortaya koyulabileceği bildirilmiştir (52). Ayrıca normal bireylerde yapılan doz-cevap çalışmasında 0.5 µg ACTH'nın pik kortizol cevabı elde etmede 250 µg ile eşit olduğu ve bireylerin teste yeterli cevap verdiği bildirilmiştir (13, 15). Hipofizer ya da hipotalamik bozukluğa bağlı sekonder adrenal yetmezlikte HHA aksını değerlendirmede 1 µg ACTH testinin 250 µg'dan daha duyarlı olduğu ve sonuçların 250 µg'a göre ITT sonuçlarıyla daha güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (6, 13).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'ne başvurmuş olan 27'si erkek, 12'si kadın olmak üzere 39 travmatik beyin hasarı bulunan hasta alındı. Ortalama yaş 43.97, standart sapma 17.85 (min: 18, max:78) idi. Kadınlarda ortalama yaş 43.58 ±19.72 (min: 19, max:74), erkeklerde ortalama yaş 43.70 ± (min: 18, max:78) bulundu.

Çalışmaya başlanmazdan önce Erciyes Üniversitesi (EÜ) Etik Kurul onayı (karar no: 2009/99) alındı. Bu çalışma EÜ Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TSU-10-2909). Çalışmaya katılan hastalara veya bilinci kapalı olan hastaların 1.derece akrabalarına yapılacak testler ve gelişebilecek olası yan etkiler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya dahil olan hastaların bilinci açık olanların kendilerinden, bilinci kapalı olanların 1. derece akrabalarından yazılı onam alındı (**Ek-1**). Tüm gönüllüler **Ek-2**'de gösterilen takip formuna kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan TBH'nın ilk 24 saati içerisinde, 7. günü ve 28. gününde bazal hipofiz hormon profilini değerlendirmek amacıyla serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) ve erkeklerde total ve serbest testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Çalışma planı olarak hastalardan 1.,7. ve travma sonrası yaşayan hastalarda 28. günlerde bazal hormon profilinin ve 1 µg ACTH uyarı testi ile kan ve tükürük kortizolu yanıtlarının değerlendirilmesi planlandı. Çalışmadaki 2,3,4,5 ve 6. Günlerde ise sadece sabah serum bazal ve tükürük bazal kortizol değerlerinin çalışılması planlandı. Çeşitli sebeplere bağlı olarak ölen, çalışmaya devam edemeyen veya çalışmadan çıkartılan hastalardan ise ilgili tarihe kadar olan dönemde planlanan örnekler alındı.

3.2. YÖNTEM

Önce biyokimyasal testler, hemogram ve bazal hormonlar için kanları alındı. Alınan tüm kan örneklerinin serumları ayrıldı, ependorf tüplerine konuldu ve ölçümler yapıncaya dek derin dondurucuda -80°C'de saklandı. ACTH için EDTA'lı hemogram tüpüne ayrılmış olan kan 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı ve polietilen tüpe konuldu ve üzeri "parafilm" adı verilen şeffaf örtücüyle sıkıca kapatılıp -80°C'de saklandı.

1 µg ACTH uyarı testi için 250 µg dozundaki sentetik ACTH 250 cc'lik izotonik % 0.9 NaCl serum fizyolojik medifleks içerisinde hazırlanarak buzdolabında +4 °C'de maksimum 3 ay saklandı. 1 µg uyarı testi yapılacağı zaman bu çözeltinin 1 c.c.'de 1 µg sentetik ACTH içeren 1 cc'lik kısmı enjektöre çekilerek gönüllüye i.v. uygulandı. Hastaların hiçbirinde ACTH uyarı testi esnasında ve sonrasında herhangi bir yan etki görülmedi.

Hastaların 1 µg ACTH uyarı testleri yapılırken eş zamanlı olarak bazal ve uyarılmış olarak tükürük örnekleri de alındı. Tükürük örnekleri "swab" adı verilen tükürüğü emmek üzere hazırlanmış silindir şeklinde pamuk benzeri sentetik materyalle toplandı. Dil altına yerleştirilerek 2 dk kadar dilinin altında tutması suretiyle tükürüğün swab tarafından emilmesi sağlandı. Daha sonra tükürükle ıslanmış bu swab içerisinde swabı tutup, santrifüj edildikten sonra tükürük ve kalan kuru swabı ayırmaya yarayan bir delik içeren hazne kısmı bulunan tükürük saklama tüplerine kondu. Salimetrics® marka swab ve tükürük saklama tüpü kullanıldı. Tükürük örnekleri 3000 RPM'de 15 dk. santrifüj edildi. Tükürüğün debrislerinden arınarak saklama tüpünün tabanına süzülmesi sağlandı. Sonrasında swab ve süzücü hazne kısmı atıldı. Plastik tükürük saklama tüpünün kalan kısmında yer alan tükürük -80°C'de, dik pozisyonda, ölçümler yapılmaya dek saklandı.

Ölçümlerin yapılacağı sabah tüm serum ve tükürük örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra usulüne uygun olarak çalışıldı.

Bazal hormon ve total kortizol ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Tükürük kortizolü ölçümleri ise Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ELISA laboratuvarında yapıldı.

Total kortizol düzeyi radyoimmünoassay (RIA) metodu ile (Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Intra-assay CV: % 5.1, inter-assay CV: % 9.2. Analitik duyarlılık= 10 nM. Sonuçların nmol/L'den ng/mL'ye çevrilmesi için 0.362 ile çarpıldı. Çıkan sonuç da 0.1 ile çarpılarak µg/dL'ye çevrildi.

ACTH, IRMA metodu ile (Cisbio international, Fransa) ölçüldü. Referans aralık: 10-50 pg/ml.

sT3 ve sT4 düzeyleri de RIA metodu ile (Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. sT4 için normal değerler: 11.5- 23 pmol/L. sT3 için normal değerler: 2-7 pmol/L. TSH, immünoradyometrik assay (IRMA) metoduyla (Diasource Immunoassays, Nivelles, Belçika) ölçüldü. Referans aralık: 0.2-4.5 µIU/mL.

PRL, RIA metodu ile (Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Referans aralık erkekte: 1-18 ng/mL; kadında: premenapozal 1-27 ng/mL, postmenapozal: 2-13 ng/mL.

FSH ve LH, RIA metodu ile (Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Referans değer, FSH için erkekte: 1.3- 11.5 IU/L. Kadında foliküler fazda: 2.2- 15 IU/L, periovulatuvar fazda: 2.6-100 IU/L, luteal fazda 1.3-10 IU/L, postmenapozal: 27-129 IU/L. LH için referans değer, erkekte: 0.5- 10 IU/L. Kadında foliküler fazda: 0.8- 27 IU/L, preovulatuvar pik: 9.6-155 IU/L, luteal faz:0.7-24.5 IU/L, postmenapozal: 13.5-96 IU/L.

Estradiol (E₂) RIA ile (Diasource, Nivelles, Belçika) ölçüldü. İntra-assay CV % 5,9 ve inter-assay CV: % 10.1. Kadında referans değerler: foliküler dönemde: 50-482 pg/mL, preovulatuvar dönemde: 66- 488 pg/mL, luteal fazda: 51- 376 pg/mL, postmenapozal dönemde: 6- 53 pg/mL.

Total testosteron RIA metoduyla (Diasource Kit, Nivelles, Belçika) ölçüldü. İntra-assay CV: % 4.6, inter-assay CV: % 6.2. Referans değer: erkekte; 134-625 ng/dL.

Serbest testosteron RIA metodu ile (Immunotech, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Referans değer: 20-50 yaş erkekte: 8.69- 54.6 pg/mL.

IGF-1, IRMA metoduyla (Immunotech, Marseille, Fransa) ölçüldü. Referans değerler: 20-30 yaş için 219-644 ng/mL, 30-40 yaş için 140-405 ng/mL, 40-50 yaş için 64-336 ng/mL, 50-60 yaş için 71-284 ng/mL, 60-70 yaş için 94- 269 ng/mL, 70-80 yaş için 72-167 ng/mL.

Kortizol Bağlayıcı globulin (KBG) RIA metoduyla (Biosource, Nivelles, Belçika) ölçüldü. İntra-assay CV: % 3.9 ve inter-assay CV: % 5.5. Referans aralık, kadında: 40-154 µg/mL; erkekte: 40-154 µg/mL. KBG değerleri µg/mL'den µg/dl'ye çevrilmek üzere 100'e bölündü.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden elde edilen serumlardan total kortizol ve bazal hipofiz hormonları, tükürük örneklerinden de tükürük kortizolü doğrudan ölçüm ile elde edilirken; serbest kortizol (SK) değeri -total kortizol ve kortizol bağlayıcı globulin (KBG) değerleri kullanılarak- Coolens yöntemi ile hesaplandı. $U = SK$ 'nin molar konsantrasyonu, $C =$ Total kortizolün molar konsantrasyonu, $T =$ KBG'nin konsantrasyonu. $K =$ KBG'nin 37^o'de kortizole afinitesi, $N =$ Albumin bağımlı kortizolün, total kortizole oranı.

$U^2K(1+N) + U[1+N+K(T-C)] - C = 0$ formülünde $K = 3 \times 10^{-7} M^{-1}$ ve $N = 1.74$ olarak alındığında ve $Z = 0.0167 + 0.182(T-C)$ µM olarak hesaplanırsa: $T =$ µg/mL'den µM'e çevrilmek üzere 52'ye; $C =$ µg/dL'den µM'e çevrilmek üzere 36.2'ye bölündü.

$U = \sqrt{Z^2 + (0.0122 \times C)} - Z$ formülünden SK μM olarak elde edildi. Bu değer de 36.2 ile çarpılarak $\mu\text{g/dL}$ 'ye çevrildi.

Serbest kortizol indeksi (SKI) ise total kortizol değerinin eş zamanlı olarak ölçülen KBG'ye bölünmesi ile elde edildi (SKI= Total kortizol ($\mu\text{g/dL}$)/ KBG ($\mu\text{g/dL}$)).

Tükürük kortizolü enzim immünassay (EI) metoduyla ölçüldü. Salimetrics® (Salimetrics Inc, State College, PA, USA) marka tükürük kortizolü EI kiti kullanıldı. Intra-assay CV: % 3.65, inter-assay CV: % 6.41. Analitik duyarlılık: 0.003. Salimetrics® kiti prospektüsünde belirtilen erişkinler için referans tükürük kortizol değerleri: Sabah: 0.094-1.551 $\mu\text{g/dL}$, öğleden sonra: ölçülemeyecek kadar düşük değer-0.359 $\mu\text{g/dL}$.

Tükürük örnekleri EI yöntemiyle prospektüsüne uygun olarak çalışıldı. Plate üzerinde standartlar ve gönüllü örneklerinden çeşitli tonlardaki sarı renkler meydana geldi. Bu plate'ler standart plate okuyucuda (450 nmol dalga boyunda) optik dansite olarak okundu. Oluşan sarı rengin yoğunluğuna göre standart ve gönüllü örneklerinin optik dansiteleri elde edildi. Daha sonra kit içerisinde belirtilen hesaplama yöntemi kullanılarak standartlar ve gönüllü örnekleri için B/B0 değerleri hesaplandı. Bu B/B0 değerleri Assay-zap® isimli yazılım vasıtasıyla $\mu\text{g/dL}$ olarak elde edildi.

İstatistik

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro Wilk testiyle bakıldı. Verilerin normal dağılıma uymaması sebebiyle istatistik analizler nonparametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon analiziyle değerlendirildi. Verilerin median değerleri, minimum ve maksimum değerleri birlikte verildi. Dinamik testlere zaman içerisinde verilen hormon yanıtları zamansal olarak Wilcoxon-t testiyle karşılaştırıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'ne başvurmuş olan 27'si erkek, 12'si kadın olmak üzere 39 travmatik beyin hasarı bulunan hasta alındı. Ortalama yaş 43.97, standart sapma 17.85 (min: 18, max:78) idi. Kadınlarda ortalama yaş 43.58 ± 19.72 (min: 19, max:74), erkeklerde ortalama yaş $43.70 \pm$ (min: 18, max:78) bulundu.

Çalışmaya alınan hastalardan TBH'nın 1. günü (ilk 24 saat içerisinde), 7. günü ve 28. gününde bazal hipofiz hormon profilini değerlendirmek amacıyla serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) ve erkeklerde total ve serbest testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Çalışma planı olarak hastalardan 1.,7. ve travma sonrası yaşayan hastalarda 28. günlerde bazal hormon profilinin ve 1 µg ACTH uyarı testi ile kan ve tükürük kortizolü yanıtlarının değerlendirilmesi planlandı. Çalışmadaki 2,3,4,5 ve 6. günlerde ise sadece sabah serum bazal ve tükürük bazal kortizol değerlerinin çalışılması planlandı. Çeşitli sebeplere bağlı olarak ölen, çalışmaya devam edemeyen veya çalışmadan çıkartılan hastalardan ise ilgili tarihe kadar olan dönemde planlanan örnekler alındı.

Çalışmaya alınan TBH hastalarının yaş; cins ve 1., 7. ve 28. gün tiroid fonksiyon testleri değerleri **tablo-1**'de gösterilmiştir.

Tablo-1: TBH tanılı hastaların, yaş, cinsiyet ve çalışma günlerindeki tiroid fonksiyon testleri

No	İsim	Yaş	Cins	1. gün sT3 (pmol/L)	1. gün sT4 (pmol/L)	1. gün TSH (µIU/mL)	7. gün sT3 (pmol/L)	7. gün sT4 (pmol/L)	7. gün TSH (µIU/mL)	28. gün sT3 (pmol/L)	28. gün sT4 (pmol/L)	28. gün TSH (µIU/mL)
1	EK	32	E	3,30	14,40	0,38	2,70	15,10	0,75	.	.	.
2	NK	18	E	3,40	18,50	1,10	3,20	22,50	1,60	4,00	.	3,77
3	AC	37	E	3,20	10,70	0,13
4	YK	25	E	2,30	6,90	0,91
5	AÖ	35	E	4,00	15,50	0,08	2,60	20,30	1,88	4,00	.	0,85
6	NG	21	K	3,30	22,20	0,27	3,50	29,50	0,15	3,90	.	2,09
7	YS	23	E	3,20	19,90	0,16	3,00	18,70	2,11	.	.	.
8	FY	30	K	4,70	20,00	1,40	3,20	24,60	2,02	4,90	.	0,90
9	ME	56	E	3,50	15,30	0,19	3,30	16,80	4,16	5,00	.	3,46
10	MÖ	35	E	2,90	15,70	0,76	2,20	8,50	1,20	.	.	.
11	SD	65	E	1,40	16,50	0,26	2,20	12,70	0,16	.	.	0,21
12	OS	31	E	2,70	17,50	0,35	2,30	22,40	0,41	3,80	.	0,49
13	ED	30	K	4,30	12,10	1,35	4,70	15,70	1,00	.	.	.
14	EC	24	E	3,20	17,60	0,40
15	HY	48	K	3,90	17,80	0,43	3,10	15,10	0,46	3,90	16,60	2,88
16	MY	39	E	5,20	12,60	0,42	3,40	17,90	2,02	4,50	.	1,13
17	TY	74	E	2,60	20,50	0,01	2,30	28,20	0,62	4,20	.	0,48
18	EG	34	K	2,70	17,60	0,51	3,60	18,70	1,90	4,00	.	1,17
19	Kİ	44	E	3,30	12,30	1,20	3,40	22,60	1,41	4,60	.	1,26
20	SA	70	E	4,00	13,70	0,25	4,40	20,10	3,12	5,00	.	0,95
21	HHÖ	40	E	3,90	22,10	1,23	3,30	14,70	0,81	3,60	.	1,73
22	MA	70	E	4,20	24,80	0,46	2,90	17,90	4,28	3,20	.	0,98
23	RE	45	E	2,20	14,70	0,90	2,00	9,40	0,55	.	.	.
24	MT	31	E	4,00	24,30	0,01
25	YB	19	K	4,70	16,50	1,41
26	AG	66	K	2,20	15,60	0,17	2,50	6,60	0,48	.	.	.
27	OD	21	E	3,50	16,30	1,13	3,00	13,40	2,08	1,40	.	0,52
28	MEA	23	E	2,90	20,50	1,60	2,80	16,10	3,15	3,00	.	1,50
29	İT	42	E	2,80	14,30	0,20	4,10	8,00	0,17	.	.	.
30	EK	51	E	3,30	25,80	0,75
31	MA	38	K	3,50	18,40	0,29	4,00	18,90	1,44	3,10	.	0,35
32	ÜB	78	E	4,00	14,80	0,75	3,10	24,00	1,62	.	.	.
33	SK	70	E	2,70	19,10	0,50
34	OY	53	E	1,90	15,60	0,15
35	HM	71	K	3,20	30,50	1,40	3,20	18,50	0,94	.	.	.
36	MG	46	K	4,10	22,50	1,00	3,40	16,50	1,39	3,90	.	0,94
37	MK	58	E	1,60	17,30	0,04	3,10	23,90	0,76	3,90	.	1,51
38	TS	65	K	4,30	27,40	1,13	2,30	15,90	2,69	3,20	.	.
39	AT	32	K	4,30	13,20	0,78	3,20	15,30	1,60	.	.	.

Tablo-2'de TBH hastalarının IGF-1, Büyüme hormonu (GH), FSH ve LH değerleri; **tablo-3'**de total testosteron (TT), serbest testosteron (stest), estradiol (E2) değerleri; **tablo-4'**de ise prolaktin (PRL) ve ACTH değerleri gösterilmektedir.

Tablo-2: TBH tanılı hastaların çalışma günlerindeki IGF-1, GH, FSH, LH değerleri.

No	İsim	Yaş	1. gün IGF-1 (ng/mL)	7. gün IGF-1 (ng/mL)	28. gün IGF-1 (ng/mL)	1. gün GH	7. gün GH	28. gün GH	1. gün FSH (IU/L)	7. gün FSH (IU/L)	28. gün FSH	1. gün LH (IU/L)	7. gün LH (IU/L)	28. gün LH (IU/L)
1	FK	32	128,00	144,00	.	4,36	0,01		11,40	2,40	1,50	3,40	2,60	6,00
2	NK	18	306,00	219,00	343,00	0,09	1,14	0,08	1,10	.	.	,80	.	.
3	AC	37	437,00	.	.	0,87			1,30	.	.	,70	.	.
4	VK	25	14,00	.	.	0,03			2,00	4,90	,90	1,20	7,00	1,30
5	..ä	35	527,00	386,00	470,00	0,15	0,36	0,02	19,60	25,30	35,50	11,60	7,90	24,80
6	NG	21	74,00	16,00	141,00	0,68	2,01	0,74	1,50	1,40	.	4,80	,30	.
7	YŞ	23	237,00	266,00	.	13,71	6,63		3,90	2,90	4,80	6,70	,50	9,20
8	FV	30	196,00	145,00	362,00	2,38	0,97	0,29	3,50	2,40	,90	,40	4,90	1,30
9	ME	56	257,00	277,00	318,00	0,83	1,17	0,02	3,70	1,00	.	6,20	5,30	.
10	MÖ	35	157,00	52,00	.	0,27	1,65		6,10	1,50	.	3,50	1,30	.
11	SD	65	71,00	93,00	.	11,34	1,58		1,60	1,70	.	5,00	4,80	6,80
12	OS	31	142,00	116,00	138,00	0,65	0,03	0,36	4,10	3,50	.	5,50	5,70	.
13	FD	30	193,00	218,00	.	1,35	0,01		2,30	.	.	3,60	.	.
14	EC	24	181,00	.	.	2,02			6,80	3,70	4,60	,60	2,00	5,40
15	HY	48	263,00	220,00	131,00	2,09	1,91	3,39	2,70	1,10	4,10	7,50	3,00	3,00
16	MV	39	201,00	274,00	306,00	0,50	1,10	0,07	3,20	1,10	4,30	3,70	4,30	4,00
17	TY	74	229,00	306,00	174,00	1,69	1,72	0,22	57,40	55,30	74,10	19,00	34,00	13,00
18	EG	34	203,00	142,00	217,00	0,24	0,26	0,27	8,30	2,30	6,60	10,70	2,10	4,80
19	Kİ	44	224,00	213,00	359,00	1,03	0,56	0,16	1,80	2,50	2,70	1,90	4,00	4,50
20	SA	70	193,00	346,00	331,00	1,90	0,45	0,11	18,40	10,00	7,30	8,90	7,70	6,60
21	HHÖ	40	155,00	171,00	357,00	11,05	2,4	0,11	3,30	1,70	2,80	6,10	8,80	7,10
22	MA	70	153,00	137,00	145,00	3,51	0,91	1,7	1,30	,70	.	1,80	3,10	.
23	RE	45	154,00	55,00	.	1,39	0,6		4,40	.	.	3,90	.	.
24	MT	31	479,00	.	.	13,57		13,57	2,60	.	.	5,70	.	.
25	VR	19	80,00	.	.	0,87			4,50	2,80	.	3,20	1,60	.
26	AG	66	272,00	267,00	.	68,82	76,44		9,60	1,40	1,10	9,70	5,00	,60
27	OD	21	120,00	41,00	10,00	1,65	2,76	1,77	,50	1,10	1,80	1,30	1,40	1,50
28	MEA	23	257,00	168,00	258,00	5,62	1,64	8,65	3,20	1,00	.	5,90	4,30	.
29	İT	42	136,00	125,00	.	16,85	1,8		2,10	.	.	5,50	.	.
30	EK	51	282,00	.	.	1,72			18,80	8,50	20,20	31,00	54,00	23,00
31	MA	38	244,00	150,00	87,00	1,61	0,77	2,32	2,50	2,10	.	3,10	7,10	.
32	ÜR	78	128,00	123,00	.	0,79	0,84		7,50	.	.	11,20	.	.
33	SK	70	133,00	.	.	14,22			1,30	.	.	4,30	.	.
34	OV	53	81,00	.	.	1,94			20,10	33,80	.	19,90	37,80	.
35	HM	71	79,00	80,00	.	0,29	3,15		26,80	4,90	1,30	6,20	18,00	23,00
36	MG	46	119,00	106,00	84,00	0,28	6	6,78	1,10	1,10	3,80	1,00	,90	7,60
37	MK	58	297,00	349,00	204,00	5,05	3,24	10,08	26,10	14,40	.	16,50	7,00	.
38	TS	65	121,00	.	.	28,91	1,4		44,30	40,20	.	13,90	13,60	.
39	AT	32	145,00	.	.	2,3	1,9		11,40	2,40	1,50	3,40	2,60	6,00

Tablo-4: TBH tanılı hastaların, çalışma günlerindeki PRL ve ACTH değerleri.

No	İsim	Yaş	Cins	1.gün PRL (ng/mL)	7.gün PRL (ng/mL)	28.gün PRL (ng/mL)	1.gün ACTH (pg/mL)	7.gün ACTH (pg/mL)	28.gün ACTH (pg/mL)
1	EK	32	E	4,90	3,90	.	26,22	19,87	.
2	NK	18	E	1,90	6,90	9,90	42,04	21,11	107,63
3	AC	37	E	2,90	.	.	45,39	.	.
4	VK	25	E	7,80	.	.	33,85	.	.
5	AÖ	35	E	3,90	6,20	2,40	4,43	10,68	31,51
6	NG	21	K	34,40	2,90	8,80	68,12	16,51	63,57
7	YS	23	E	6,20	5,70	.	21,04	45,25	.
8	EY	30	K	6,00	9,90	18,00	17,66	14,08	9,50
9	ME	56	E	9,80	6,00	13,30	12,45	28,56	19,61
10	MÖ	35	E	,30	2,90	.	4,19	639,73	.
11	SD	65	E	12,40	10,30	.	33,48	34,68	.
12	OS	31	E	3,00	3,50	5,80	7,61	18,62	27,57
13	ED	30	K	6,00	9,90	.	17,80	24,16	.
14	EC	24	E	4,00	.	.	14,75	.	.
15	HY	48	K	11,80	12,80	22,70	12,56	12,89	79,65
16	MY	39	E	12,00	7,60	7,30	12,17	30,58	28,98
17	TY	74	E	2,80	1,70	3,30	65,08	17,40	75,95
18	EG	34	K	5,20	6,40	3,80	15,71	9,96	27,31
19	Kİ	44	E	6,10	10,80	3,80	505,11	11,04	50,97
20	SA	70	E	3,90	2,50	4,80	9,40	40,23	118,17
21	HHÖ	40	E	4,60	5,30	6,40	18,57	132,00	71,75
22	MA	70	E	3,00	9,60	3,40	48,30	32,69	21,11
23	RE	45	E	6,30	12,70	.	20,54	34,45	.
24	MT	31	E	3,20	.	.	26,24	.	.
25	YB	19	K	11,80	.	.	36,93	.	.
26	AG	66	K	3,90	6,50	.	310,95	11,09	.
27	OD	21	E	11,60	7,80	6,20	138,00	69,88	130,01
28	MFA	23	E	3,40	4,20	25,80	18,54	59,23	39,36
29	İT	42	E	18,80	5,80	.	468,00	19,73	.
30	EK	51	E	9,40	.	.	9,22	.	.
31	MA	38	K	10,60	5,20	8,90	10,48	27,21	114,22
32	ÜB	78	E	7,80	5,50	.	53,86	34,17	.
33	SK	70	E	3,90	.	.	40,47	.	.
34	OY	53	E	4,30	.	.	26,13	.	.
35	HM	71	K	4,30	5,60	.	28,33	8,27	.
36	MG	46	K	5,70	9,50	20,30	35,70	24,25	155,68
37	MK	58	E	4,00	,90	2,70	22,46	23,90	4,54
38	TS	65	K	4,60	10,20	.	79,27	119,68	.
39	AT	32	K	13,70	12,50	.	29,78	79,09	.

ACTH uyarı testi sonrasında 1., 7. ve 28. çalışma günleri bakımından; total kortizol, serbest kortizol ve SKI parametrelerinde, bazal değerlere göre pik hormon yanıtı elde edildi. **Tablo-5'**de ACTH uyarı testinin yapılmış olduğu 1, 7. ve 28. günlerdeki median (min ve max) bazal ve pik hormon değerleri gösterilmektedir.

Tablo-5: Çalışma günlerine göre median total kortizol, tükürük kortizolü, serbest kortizol ve SKI bazal ve pik değerleri

Test	1.gün bazal	1.gün pik	p	7.gün bazal	7. gün pik	p	28. gün bazal	28. gün pik	p
Total kortizol (µg/dL)	13.23 (1.58-65.15)	20.87 (6.36-60.03)	0.001	10.86 (1.97-23.85)	14.86 (4.80-32.62)	0.000	10.96 (4.68-21.30)	13.49 (9.16-31.04)	0.013
Tükürük kortizolü (µg/dL)	1.25 (0.01-10.62)	1.98 (0.02-5.69)	0.003	0.53 (0.08-2.69)	1.24 (0.33-3.40)	0.000	0.50 (0.01-2.63)	1.14 (0.1-7.2)	0.000
Serbest kortizol (µg/dL)	0.68 (0.19-3.28)	1.03 (0.44-9.51)	0.000	1.30 (0.52-1.61)	1.37 (0.91-1.64)	0.024	0.28 (0.15-0.82)	0.47 (0.33-1.29)	0.003
Serbest kortizol indeksi	42.10 (11.77-190.52)	54.03 (19.09-324.49)	0.011	22.90 (5.70-62.54)	29.09 (12.16)	0.026	16.92 (9.12-49.40)	25.89 (18.33-64.40)	0.010
Kortizol bağlayıcı globulin (µg/dL)	0.035 (0.09-0.80)	0.36 (0.09-0.69)	0.455	0.46 (0.20-0.75)	0.48 (0.31-0.71)	0.308	0.59 (0.24-0.86)	0.48 (0.29-0.88)	0.020

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmadaki 2 ve 6. günler arasındaki total kortizol, tükürük kortizolü, serbest kortizol ve SKI değerleri birbiri ile kıyaslandığında, bazal değerler bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı (**Tablo-6**).

Tablo-6: TBH tanılı hastaların 2 ve 6. günler arasındaki median total kortizol, tükürük kortizolü, serbest kortizol ve SKI bazal değerleri.

Test	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	p
Total kortizol (µg/dL)	13.58 (1.18-46.80)	13.26 (2.49-49.58)	13.38 (0.92-54.55)	12.78 (1.28-34.75)	12.47 (2.22-34.64)	0.938
Tükürük kortizolü (µg/dL)	0.53 (0.01-5.80)	0.49 (0.01-5.80)	0.52 (0.01-4.73)	0.93 (0.12-3.47)	0.57 (0.12-3.31)	0.702
Serbest kortizol (µg/dL)	0.77 (0.11-6.74)	0.76 (0.14-3.80)	0.74 (0.04-10.08)	0.65 (0.12-2.41)	0.65 (0.11-2.21)	0.529
Serbest kortizol indeksi	52.77 (7.06-410.53)	47.22 (8.55-267.94)	47.25 (2.91-640.26)	41.95 (7.74-146.06)	40.56 (6.80-142.53)	0.136

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kadın ve erkek cinsiyet bakımından ayrı ayrı değerlendirildiğinde Bazal veya pik olsun hiçbir parametrede kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık izlenmedi. Oysa çalışma günlerine göre kadınlar ve erkekler bazal ve pik değerler açısından kıyaslandığında:

Total kortizol bakımından erkek cinsiyette 1. ve 7. günlerde bazal değerler ve pik değerler arasında farklılık izlendi. Kadınlarda ise sadece 7. gün değerlerinde total kortizol bakımından bazal ve pik değerler arasında farklılık mevcuttu (**Tablo-7**).

Tükürük kortizolü açısından bakıldığında ise; kadınlarda 7. ve 28. günlerde bazal ve pik değerler açısından farklılık izlenirken, erkeklerde tüm çalışma günlerinde bazal ve pik değerler açısından farklılık mevcuttu (**Tablo-7**).

Serbest kortizolde kadınlarda 28. günde çok az anlamlılık arzeden bir farklılık izlenirken, erkeklerde 1. ve 28. günlerdeki bazal ve pik değerlerde farklılık izlenmekteydi (**Tablo-7**).

SKI açısından bakıldığında; kadında herhangi bir farklılık görülmezken, erkeklerde bazal ve pik değerler arasında 1. günde belirgin farklılık izlenirken, 28. günde çok az bir farklılık mevcuttu (**Tablo-7**).

KBG açısından ise kadın ve erkeklerde bazal ve pik değerler bakımından farklılık izlenmedi (**Tablo-7**).

Tablo-7: ACTH uyarı testi günlerinde cinsiyete göre median bazal ve pik hormon değerleri.

Test	Cins	1. gün bazal	1. gün pik	p	7. gün bazal	7.gün pik	p	28. gün bazal	28. gün pik	P
Total kortizol (µg/dL)	K	16.12 (6.01-65.15)	21.83 (8.86-52.70)	0.136	9.73 (1.97-23.85)	14.15 (4.8-32.62)	0.028	14.54 (4.68-21.30)	15.73 (13.24-31.04)	0.046
	E	12.25 (1.58-41.34)	19.31 (6.36-60.03)	0.002	11.19 (2.87-17.82)	14.86 (5.62-20.992)	0.002	9.92 (5.63-20.87)	12.65 (9.16-17.52)	0.101
P		0.605	0.563		0.553	0.826		0.293	0.044	
Tükürük kortizolu (µg/dL)	K	0.77 (0.01-4.93)	2.62 (0.02-5.69)	0.272	0.58 (0.12-2.47)	1.06 (0.47-3.40)	0.009	0.55 (0.01-2.10)	1.73 (0.90-4.00)	0.028
	E	1.28 (0.10-10.62)	1.90 (0.02-5.60)	0.008	0.52 (0.08-2.69)	1.31 (0.33-3.22)	0.006	0.44 (0.15-2.63)	1.02 (0.10-7.20)	0.004
P		0.224	0.988		0.725	0.495		0.661	0.568	
Serbest kortizol (µg/dL)	K	0.57 (0.19-2.57)	1.01 (0.51-2.33)	0.084	1.25 (0.52-1.61)	1.33 (0.91-1.64)	0.066	0.38 (0.15-0.81)	0.59 (0.40-1.29)	0.046
	E	0.72 (0.20-3.28)	1.04 (0.44-9.51)	0.002	1.31 (0.67-1.51)	1.39 (0.98-1.56)	0.116	0.28 (0.15-0.82)	0.45 (0.33-0.74)	0.023
P		0.964	0.819		0.538	0.708		0.455	0.147	
Serbest kortizol indeksi	K	35.37 (11.77-136.30)	51.20 (30.01-117.63)	0.209	24.52 (5.70-50.74)	27.10 (12.16-65.50)	0.074	22.72 (9.26-48.52)	29.42 (23.93-64.40)	0.080
	E	45.74 (16.67-190.52)	52.28 (19.09-324.49)	0.022	22.13 (7.08-62.54)	29.77 (17.64-50.09)	0.135	16.92 (9.13-49.41)	23.92 (18.33-43.20)	0.046
P		0.976	0.826		0.758	0.660		0.430	0.127	
Kortizol bağlayıcı globulin (µg/dL)	K	0.43 (0.21-0.57)	0.42 (0.20-0.53)	0.929	0.43 (0.32-0.75)	0.47 (0.32-0.71)	0.374	0.51 (0.36-0.86)	0.47 (0.24-0.60)	0.075
	E	0.26 (0.09-0.80)	0.36 (0.09-0.69)	0.435	0.47 (0.20-0.73)	0.49 (0.31-0.71)	0.502	0.61 (0.24-0.80)	0.49 (0.26-0.65)	0.087
P		0.191	0.396		0.804	0.680		0.219	0.539	

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın 2. ve 6. günleri arasında bakılan hormon değerleri kadın ve erkek cinsiyet olarak kıyaslandığında: total kortizol bakımında erkek ve kadın grup kendi içlerinde günlere göre farklılık göstermezken; cinsiyet bakımından aralarında da farklılık izlenmedi (**Tablo-8**).

Benzer şekilde 2. ve 6. günlerde ve aradaki diğer günlerde cinsiyetlerin kendi içlerinde ve birbirlerine kıyasla, tükürük kortizolu açısından farklılık tespit edilmedi (**Tablo-8**).

Serbest kortizol açısından ise yalnızca 5. günde elde edilen median bazal serbest kortizolu değerleri bakımından kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık tespit edildi ($p=0.025$), diğer günlerde kendi içlerinde ve cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi (**Tablo-8**).

Serbest kortizol indeksinde serbest kortizole benzer şekilde, yalnızca 5. günde elde edilen median bazal serbest kortizolu indeksi değerleri bakımından kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık tespit edildi ($p=0.016$), diğer günlerde kendi içlerinde ve cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi (**Tablo-8**).

Kortizol bağlayıcı globulin bakımından ise 4. gündeki median bazal değerler kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık gösterirken, erkek cinsiyette günlere göre ölçülen median bazal KBG değerleri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık tespit edildi (**Tablo-8**).

Tablo-8: Çalışmanın 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde elde edilen cinsiyete göre median bazal ve pik hormon değerleri.

Test	Cins	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	p
Total kortizol (µg/dL)	K	15.10 (1.99-30.29)	17.93 (2.49-39.33)	17.24 (0.92-35.80)	10.27 (1.28-34.75)	10.03 (2.22-20.80)	0.478
	E	13.02 (1.18-46.80)	12.07 (3.74-49.58)	12.01 (1.00-54.55)	13.80 (3.11-31.55)	12.58 (5.55-34.64)	0.963
P		0.718	0.320	0.845	0.379	0.078	
Tükürük kortizoli (µg/dL)	K	0.34 (0.01-2.37)	1.00 (0.03-2.33)	0.74 (0.11-3.75)	1.04 (0.12-3.47)	0.59 (0.12-2.51)	0.930
	E	0.54 (0.01-5.80)	0.49 (0.01-4.18)	0.52 (0.01-4.73)	0.67 (0.17-2.61)	0.54 (0.12-3.31)	0.530
P		0.429	0.335	0.404	0.725	0.628	
Serbest kortizol (µg/dL)	K	0.72 (0.11-2.27)	0.83 (0.22-2.33)	0.65 (0.06-2.52)	0.51 (0.14-0.88)	0.44 (0.11-1.04)	0.367
	E	0.79 (0.12-6.74)	0.67 (0.14-3.80)	0.78 (0.04- 10.08)	0.85 (0.12-2.41)	0.67 (0.21-2.21)	0.584
P		0.594	0.570	0.329	0.025	0.058	
Serbest kortizol indeksi	K	45.98 (7.06-138.31)	49.60(13.92-156.67)	38.92 (4.17-154.39)	32.44 (10.29-53.93)	27.41 (6.80-65.48)	0.126
	E	53.00 (9.19-410.53)	46.75 (8.55-267.94)	51.65 (2.91-640.26)	54.28 (7.74-146.06)	42.23 (13.06-142.53)	0.252
P		0.525	0.722	0.167	0.016	0.065	
Kortizol bağlayıcı globulin (µg/dL)	K	0.28 (0.13-0.55)	0.37 (0.10-0.62)	0.41 (0.10-0.62)	0.38 (0.11-0.70)	0.33 (0.16-0.80)	0.967
	E	0.22 (0.09-0.54)	0.30 (0.07-0.51)	0.30 (0.07-0.51)	0.26 (0.07-0.50)	0.33 (0.17-0.73)	0.002
P		0.204	0.445	0.027	0.218	0.804	

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serbest kortizolle tükürük kortizolünün birbirini yansıttığı fikrinden yola çıkarak, ACTH uyarı testinin yapıldığı 1., 7., ve 28. günlerdeki bazal ve 30. ve 60. dakikalarda elde edilen median pik değerler birbiri ile kıyaslandı. 7. gün 30. dakika değeri dışındaki hiçbir değerde iki parametre bakımından benzerlik tespit edilemedi. Aralarında belirgin istatistiksel farklılık saptandı (**Tablo-9**).

Tablo- 9: TBH hastalarında ACTH testi yapılan günlerdeki median bazal ve uyarılmış serbest kortizol ve tükürük kortizolü değerleri.

Test	1.gün bazal	1. gün 30.dk	1. gün 60.dk	1.gün pik	7.gün bazal	7. gün 30.dk	7. gün 60.dk	7. gün pik	28. gün bazal	28. gün 30.dk	28. gün 60.dk	28. gün pik
Serbest kortizol (µg/dL)	0.68 (0.19-3.28)	0.99 (0.35-9.51)	0.80 (0.28-2.80)	1.03 (0.44-9.51)	1.30 (0.52-1.61)	1.37 (0.91-1.64)	0.47 (0.17-1.13)	1.37 (0.91-1.64)	0.28 (0.15-0.82)	0.43 (0.28-1.29)	0.45 (0.22-0.91)	0.47 (0.33-1.29)
Tükürük kortizolü (µg/dL)	1.25 (0.01-10.62)	1.56 (0.01-5.69)	1.88 (0.01-4.26)	1.98 (0.02-5.69)	0.53 (0.08-2.69)	1.00 (0.33-3.00)	0.90 (0.22-3.40)	1.24 (0.33-3.40)	0.50 (0.01-2.63)	1.13 (0.09-7.15)	0.66 (0.01-5.60)	1.14 (0.1-7.2)
P	0.005	0.009	0.001	0.000	0.008	0.517	0.000	0.000	0.038	0.000	0.004	0.000

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yine median bazal tükürük kortizolü ve serbest kortizol değerleri 2, 3, 4, 5 ve 6. günler açısından birbiri ile kıyaslandığında, ACTH uyarı günlerindeki aksine aralarında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo-10**).

Tablo-10: ACTH uyarı testi yapılmayan 2, 3,4,5 ve 6. günlerdeki median bazal serbest kortizol ve tükürük kortizolü değerleri

Test	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün
Serbest kortizol (µg/dL)	52.77 (7.06-410.53)	47.22 (8.55- 267.94)	47.25 (2.91- 640.26)	41.95 (7.74- 146.06)	40.56 (6.80-142.53)
Tükürük kortizolü (µg/dL)	0.53 (0.01-5.80)	0.49 (0.01-5.80)	0.52 (0.01-4.73)	0.93 (0.12-3.47)	0.57 (0.12-3.31)
P	0.204	0.252	0.860	0.300	0.289

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

HHA aksın değerlendirilmesinde 1 µg ACTH uyarı testine pik total kortizol değerinin bakılması sık kullanılan bir yöntemdir. Total kortizol değerlerinin bağlı ve serbest haldeki tüm kortizolü temsil ettiği bilgisinden yola çıkılarak biyolojik olarak aktif olan serbest kısmın ölçümü önem kazanmaktadır. Ancak SK ölçümünde yöntem ve laboratuvar olarak pek çok sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple SK değerlerini dolaylı olarak yansıttığı bilinen total kortizol ve KBG değerleri kullanılarak elde edilen Coolens yöntemiyle SK ölçümü ve total kortizolün KBG'ye bölünmesi ile elde edilen SKI değer kazanmaktadır.

Mevcut çalışmada TBH grubunda bazal ve 1 µg ACTH uyarı testi sonrası elde edilen total kortizol, SK, SKI ve tükürük kortizolü değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmada, tüm parametrelerde 1., 7. ve 28 günlerde yapılan ACTH uyarı testi sonrasında bazal hormon değerlerine göre artış izlendi. Bu durum TBH hastalarında HHA aks fonksiyonlarının korunduğu ve 1 µg ACTH uyarısının aks fonksiyonlarını değerlendirmek için yeterli olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmanın 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde bakılan median bazal hormon değerleri bakımından belirgin fark saptanmaması, TBH'dan sonraki bu günler arasında belirgin bir fark olmadığını işaret etmektedir. Kadın ve erkek cinsiyet bakımından ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tüm parametrelerde 1., 7. ve 28 günlerde yapılan ACTH uyarı testi sonrasında bazal hormon değerlerine göre artış izlendi. Kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ayrıca çalışmanın 2, 3, 4, 5 ve 6. günlerinde bakılan median bazal hormon değerleri bakımından KBG dışında belirgin fark saptanmadı. kadın ve erkek arasında kıyaslama yapıldığında ise 2 ve 6. günler arası, SK ve SKI 5. günlerde kadın ve erkek arasında farklılık gösterirken, KBG 4. günde farklılık gösterdi. SK ve SKI değerlerinin gerçek SK ölçülmesinden farklı olarak, hesaplama yöntemi ile elde edildiği göz önünde tutulduğunda; tükürük kortizolünün gerçek serbest kortizolü yansıttığı düşünülürse, aradaki bu fark total kortizol, KBG gibi parametrelerin ölçümüyle ilişkilendirilebilir. Bu da bize hesaplama yöntemlerinden ziyade ya direkt SK ölçümünün yapılması, veyahut da tükürük kortizolünün kullanılmasının tercih edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Tükürük kortizolünün serbest kortizolü yansıttığı fikrinden yola çıkarak ACTH uyarı testinin yapıldığı 1,7 ve 28. günlerdeki bazal ve pik hormon değerleri bire bir karşılaştırıldı. Sonuçların belirgin olarak istatistiksel fark gösterdiği görüldü. Bu da tükürük kortizolünün,

hesaplamayla elde edilen serbest kortizolle örtüşmediğini göstermekteydi. Bu durum tarafımızca daha önce yapılmış olan sağlıklı popülasyondaki HHA aksın incelendiği bir başka çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Bahsedilen çalışmada da hesaplanan serbest kortizolle, ölçülen tükürük kortizolü değerleri korelasyon göstermemiş olup, eğri altı alan hesaplandığında, elde edilen grafikler üst üste çakışma göstermişti. Bu çalışmada da ileri zamanlarda EAA ile bu durumun gösterilmesi planlanmaktadır.

Mevcut çalışmada hesaplanan SK ve ölçülen tükürük kortizolü değerleri arasında belirgin korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmada SK ölçümü doğrudan yapılmamış, hesaplama yöntemiyle elde edilmiştir. SKI de total kortizolün KBG'ye bölünmesi biçiminde elde edildiği için KBG'nin bu ölçümlerde doğrudan ve çok önemli bir etkisi mevcuttur. KBG ölçümünde yapılabilecek herhangi bir yanlışlık hesaplanan SK ve SKI değerlerinin yanlış yorumlanmasına sebep olabilecektir. Eğer çalışmamızda doğrudan SK ölçümü de yapılabilmiş olsaydı, hangi testin daha sağlıklı bir biçimde SK'ü yanstığı net biçimde anlaşılabilirdi.

SONUÇLAR

- 1- Tüm hastalarda, 1 µg ACTH uyarı testi sonrasında, tüm hormonal parametrelerde, bazal değerlere göre pik değerde anlamlı bir artış gözlemlendi.
- 2- Tüm parametrelerde 2, 3,4,5 ve 6. günlerdeki deki bazal total kortizol, tükürük kortizolü, SK, SKI değerleri günlere göre farklılık göstermemekteydi.
- 3- Kadın ve erkek cinsiyete göre, bazal ve uyarılmış hormonal değerlerde farklılık izlenmedi.
- 6- Kadın ve erkek cinsiyette, günlere göre bazal hormonal değerlerde farklılık izlenmedi.
- 7- Ölçülen tükürük kortizolünün, hesaplamayla elde edilen serbest kortizolle korelasyon göstermediği izlendi.

KAYNAKLAR

1. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocr Metab.*1994;79(4):923-931.
2. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenectomy: is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocr Metab.*1988;66(6):1208-1212.
3. Cunningham SK, Moore A, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Intern Med.*1983;143(12):2276-2279.
4. Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA.* 1988;259(5):708-711.
5. Vignati F, Berselli ME, Loi P. Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovine corticotropin-releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease. *Eur J Endocrinol.*1994;130(3):235-241.
6. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocr Metab.* 2000;85(10):3713-3719.
7. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Riishede J. Reliability of the 30-minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocr Metab.*1978;47(2):272-274.
8. Kehlet H, Lindholm J, Bjerre P. Value of the 30 min ACTH-test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function after pituitary surgery in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20(3):349-353.
9. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).*1996;44(2):141-146.

10. Clayton RN. Short Synacthen test versus insulin stress test for assessment of the hypothalamo [correction of hypothalmo]-pituitary--adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(2):147-149.
11. Hagg E, Hassel U, Lithner F, Asplund K. [Hypothalamo-pituitary-adrenal function--can a short ACTH-test replace insulin tolerance test?]. *Lakartidningen*. 1981;78(45):4027-4030.
12. Kane KF, Emery P, Sheppard MC, Stewart PM. Assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients on long-term glucocorticoid therapy: the short synacthen versus the insulin tolerance test. *QJM*. 1995;88(4):263-267.
13. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocr Metab*. 1995;80(4):1301-1305.
14. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocr Metab*. 1991;72(4):773-778.
15. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol*. 1991;130(3):475-479.
16. Daidoh H, Morita H, Mune T, et al. Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(3):311-315.
17. Dickstein G. High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):312-313; author reply 313-314.
18. Richards ML, Caplan RH, Wickus GG, Lambert PJ, Kiskien WA. The rapid low-dose (1 microgram) cosyntropin test in the immediate postoperative period: results in elderly subjects after major abdominal surgery. *Surgery*. 1999;125(4):431-440.
19. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2479-2486.

20. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):633-640.
21. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 1981;14(2):193-212.
22. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocr Metab*. 1990;71(1):34-39.
23. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1629-1638.
24. Bendel S, Karlsson S, Pettila V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1813-1819.
25. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1584-1591.
26. le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillo WS, Jones J, Alagband-Zadeh J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocr Metab*. 2003;88(5):2045-2048.
27. Cohen J, Venkatesh B, Galligan J, Thomas P. Salivary cortisol concentration in the intensive care population: correlation with plasma cortisol values. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(6):843-845.
28. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):289-300.
29. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(2):230-231.
30. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(10):3725-3745.
31. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):365-373.

32. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*2008; 4(9):496-505.
33. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2007;22(6):348-362.
34. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):21-27.
35. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 177-281.
36. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet.* 1988;1(8596):1208-1210.
37. Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*, 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1995.
38. Venkatesh B, Cohen J, Hickman I, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1746-1753.
39. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-734.
40. Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *J Clin Endocr Metab.* 2007;92(8):2965-2971.
41. Pretorius CJ, Galligan JP, McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP. Free cortisol method comparison: ultrafiltration, equilibrium dialysis, tracer dilution, tandem mass spectrometry and calculated free cortisol. *Clin Chim Acta.*2011;412(11-12):1043-1047.
42. Vogeser M, Mohnle P, Briegel J. Free serum cortisol: quantification applying equilibrium dialysis or ultrafiltration and an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(4):521-525.
43. Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem.* 1987;26(2):197-202.

44. Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ, et al. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1974;3(2):175-186.
45. Rao RH, Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism*. 1987;36(7):658-663.
46. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(11):823-826.
47. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):293-313.
48. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1238-1242.
49. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):695-728; vii-viii.
50. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, Lee MW, Pescovitz OH. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1995-1998.
51. Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *J Clin Invest*. 1994;93(4):1828-1833.
52. Elbuken G, Karaca Z, Tanrıverdi F, Unluhizarcı K, Kelestimur F. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Expert Reviews*. 2011;6(1):35-48.
53. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55-89.
54. van der Poll T, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF. Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3604-3606.

55. Naito Y, Fukata J, Tamai S, et al. Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(1):111-117.
56. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, Muller AF. Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology.*1990;127(1):101-106.

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Hasta Yakınının

Adı, Soyadı, Adresi :

Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı travmatik beyin hasarı tanısıyla izlenen hastalarda erken dönemde hipotalamus- hipofiz- adrenal (HHA) eksen fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Kortizol hormonu vücutta tansiyonun normal sınırlarda tutulması ve organizmanın çeşitli hastalık durumlarında hayatta kalması için fonksiyon gören ve böbreküstü bezinden salgılanan bir hormondur. Bu hormonun yokluğu veya eksikliği durumunda vücut hastalıklarla mücadelesinde yeterli başarıyı gösteremez ve hatta ölümcül sonuçlar ortaya çıkabilir. Vücuttan kortizol hormonunun salgılanması beyinde yer alan bazı merkezlerden salgılanan hormonların etkisi yoluyla olmaktadır. Yoğun bakımda ağır infeksiyonlar, yaygın vücut travmaları, kafa travmaları tanılarıyla izlenen hastalar kritik hastalar; bu hastalıklar da kritik hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu tür kritik hastalık durumlarında beyinden salgılanan çeşitli hormonların ve böbreküstü bezinden salgılanan kortizol hormon düzeylerinin etkilendiği bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda sizin hastanız gibi travmatik beyin hasarı bulunan hastalarda, beyinden salgılanan bazı hormon ve kortizol düzeylerinin çalışılmasını hedefledik. Kortizol hormon düzeyi kan ve tükürükten bakılabilmektedir. Kandan kortizol bakılması testi günlük hayatta böbrek üstü bezi fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan testtir. Tükürük kortizolü de dünyada kortizol düzeyi tayininde kullanılan önemli bir test olup, hastanın ağız boşluğunda gezdirilen özel bir pamuk çubuğa tükürük emdirilmesi ile elde edilen tükürükten bakılmaktadır. Bu örnek alma metodu hastaya zarar vermemektedir. Biz çalışmamızda travmatik beyin hasarı grubunda izlenen hastanızdan 7 gün süresince her gün ve hastalığın 28. gününde olmak üzere toplam 8 gün, bakılacak hormonların sayısı ve özelliklerine göre günlük 10 ya da 15 ml olacak biçimde kan alınmasını planladık. Çalışmanın 1. , 7. ve 28. günlerinde aynı hastalardan böbreküstü bezini

uyaran bir ilaç (sentetik ACTH) verdikten sonra 30. dakikada 2 ml ve 60. dakikada 2 ml olmak üzere toplam 4 ml daha kan alınmasını planladık. ACTH normalde beyinde hipofiz adı verilen bir bezden salgılanan ve böbreküstü bezini kortizol salgılaması yönünde uyaran bir hormondur. Biz günlük pratikte poliklinikte böbreküstü bezi yetmezliği şüphesi bulunan hastalara sentetik ACTH'nın damardan verilmesi suretiyle böbreküstü bezini uyaran bu testi sıklıkta uygulamaktayız. Sentetik ACTH, hipofizden salgılanan ACTH'nın bir benzeri olup, kısa süreli kullanımda yan etkisi bulunmamaktadır. Ayrıca bu hastalarda yukarıda belirtilen günlerde tükürük örneklerinin de toplanması planlandı. Tükürük örnekleri ilk 7 gün günlük olarak hergün ve 28. günde olmak üzere toplam 8 gün ve ayrıca ACTH uyarı testinin yapıldığı 1., 7. ve 28. günlerde 30. ve 60. dakikalarda alınacaktır. Her bir tükürük örneği 1 pamuk çubuk şeklinde alınacak olup, hastadan 8 gün boyunca toplam 14 pamuk çubuk kadar tükürük örneği alınacaktır.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde hastanız için bu tıbbi uygulamanın yapılmasını kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir. Hastanızın bu çalışmaya alınıp alınmamasını istemekte özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Eğer böyle bir olay gerçekleşirse hastanıza gösterilen tıbbi özende olumsuz yönde bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Travmatik beyin hasarı tanısıyla izlenen hastalarda erken dönem hipotalamus- hipofiz- adrenal aksının incelenmesi adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan, klinik çalışma hakkında,

Dr. Gülşah Elbüken'den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, hastam için yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında hastamın mahremiyetine saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya hastamın alınmasını kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllü Yakını

Adı, Soyadı, İmzası

Bilgilendirmeyi Yapan

Dr. Adı, Soyadı, İmzası:

Kuruluş Görevlisi Tanık

Adı, Soyadı, İmzası:

EK-2

TBH- HPA AKS TAKİP FORMU

Hasta Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Dosya no:

Adres- Telefon:

1.GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW KOMA SKALASI

Göz açma		Verbal cevap		Motor cevap	
Kendiliğinden açık	4	Oryantasyon normal	5	Emirlere uyuyor	6
Sesli uyararla	3	Konfüzyon ,dezoryantasyon	4	Ağrıyı lokalize ediyor	5
Ağrılı uyararla	2	Uygunsuz kelimelerle	3	Ağrıdan uzaklaşıyor (fleksiyon)	4
Yok	1	Anlaşılmaz sesler	2	Ağrı ile anormal fleksor postür	3
		Yok	1	Ağrı ile anormal ekstansor postür	2
				Yok	1
Toplam Skor					

1. gün Hasta Adı Soyadı:

Varsa TBH dışı travma bölgeleri:

Varsa kranium dışı bölgelerin radyolojik bulguları:

Beyin BT (tarih:):

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Opere edildi mi? Evet() Hayır () Evetse Tarihi:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

1. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Lenfo %	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	sT3	sT4	TSH	PRL	FSH	LH	E2	T.tes	S.tes	GH	IGF-1

Tarih	ACTH

1. gün

Hasta Adı Soyadı:

1µg ACTH Stimülasyon Testi

Tarih/ saat:	TK	CBG	SC	FCI
0.dk				
30. dk				
60. dk				

2. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

2. gün Hasta Adı Soyadı:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

2. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	CD34	TK	CBG	SC	FCI

Hasta Adı Soyadı:

3. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW KOMA SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

3. GÜN LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	TK	CBG	SC	FCI

4. gün Hasta Adı Soyadı:

4. GÜN Tarih: Saat:

TA Min: Max: NDS Min: Max: Ateş Min: Max :

Bilinç durumu:

Entübe () Entübe değil ()

GLASGOW SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

4. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	TK	CBG	SC	FCI

5. gün

Hasta Adı Soyadı:

5. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

5. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	TK	CBG	SC	FCI

Hasta Adı Soyadı:

6. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW KOMA SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

6. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	TK	CBG	SC	FCI

Hasta Adı Soyadı:

7. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

GLASGOW SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

7. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	sT3	sT4	TSH	PRL	FSH	LH	E2	T.tes	S.tes	GH	IGF-1

Tarih	ACTH	CD34

Hasta Adı Soyadı:

7. gün

1µg ACTH Stimülasyon Testi

Tarih/ saat:	TK	CBG	SC	FCI
0.dk				
30. dk				
60. dk				

7- 28 GÜN ARASI KLİNİK DURUM

Hastanede kalış süresi:

Bu süredeki klinik tablosu:

Taburcu edildi ise taburculuk esnasındaki klinik durum:

Aldığı antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi aldı mı?

Aldı ise inotropik tedavisi dozu ve süresi:

Adrenal yetmezlik bulgusu gelişti mi, geliştiyse kaçınıcı günde gelişti?

Steroid tedavisi aldı mı?

Aldı ise steroid tedavisinin dozu ve süresi?

Exitus ()

Çalışmanın kaçınıcı günü exitus:

Exitus sebebi:

Hastanede mi yoksa evde mi exitus?

Hasta Adı Soyadı:

28. GÜN

Tarih:

Saat:

TA Min:

Max:

NDS Min:

Max:

Ateş Min:

Max :

Bilinç durumu:

Entübe ()

Entübe değil ()

BIA:

GLASGOW SKORU:

ALDIĞI TEDAVİLER

Antibiyotik tedavisi ve süresi:

İnotropik tedavi, alıyorsa süresi, dozu:

Steroid replasmanı, alıyorsa süresi, dozu:

Diğer tedaviler:

Hasta Adı Soyadı:

28. gün LABORATUAR

Tarih	Hb	Hct	Lök	Trom	MCV	Sedim

Tarih	Glu	Üre	Kre	Na	K	Ca	P	ALP	T.prot	Alb	AST	ALT	TB	DB

Tarih	T.Kol	Trigliserid	LDL	HDL

Tarih	sT3	sT4	TSH	PRL	FSH	LH	E2	T.tes	S.tes	GH	IGF-1

Hasta Adı Soyadı:

28. gün

1µg ACTH Stimülasyon Testi

Tarih/ saat:	TK	CBG	SC	FCI
0.dk				
30. dk				
60. dk				