

İnvaziv ve Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Adrenal Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Evaluation of Adrenal Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Invasive and Noninvasive Mechanical Ventilation

Hüseyin Atalay*, Turgut Teke**, Zuhal Yavuz**, Emin Maden**, Aysel Kıyıcı***, Yalçın Solak*, Kürşat Uzun**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı, **Göğüs Hastalıkları ve ***Biyokimya Anabilim Dalı Konya, Türkiye

Özet

Yoğun bakımda stres ve şiddetli hastalıklar hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı aktive ederek hipofizden adrenal kortikotropik hormon ve adrenal korteksden kortizol salınımına neden olur. Adrenal yetmezlik (AY) genel toplumda %0.01'den daha az görülürken yoğun bakım (YB) hastalarında bu sıklığın %28'den daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı Göğüs Hastalıkları YB ünitesinde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) (n:23) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) (n:13) uygulanan 36 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastada adrenal fonksiyonlarını değerlendirmektir. Bu amaçla yoğun bakım ünitesine yatan hastaların birinci gününde steroid tedavisi uygulanmayan hastalarda bazal kortizol değeri için kan örneği alındıktan sonra 1 µg ACTH uygulandı ve 30.dk ve 60.dk kortizol değerlerine bakıldı. Tüm hastaların yaş ortalaması 67.3±9.2, yatış süresi 12.9±9.3 gün, APACHE II skoru 20.9±5.4, sistolik TA 103.5±28.2 mmHg, diyastolik TA 64.6±19.2, ortalama arter basıncı 81.5±20.5 mmHg, Na 138.3±6.3, K 4.3±1.2, üre 83.8±62.5 ve kreatinin 1.38±0.9 idi. Bazal kortizol değerlerine göre tüm hastaların 22'sinde (%61.1) AY vardı. Bu hastaların 11'i NIMV, 11'ide IMV grubundaydı. Bazal, 30.dk ve 60.dk kan kortizol değerleri karşılaştırıldığında NIMV grup ile IMV arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05, p<0.05 ve p<0.05). Sonuç olarak solunum yetmezlikli KOAH'lı hastalarda adrenal yetersizliğinin sık gözlemlendiği ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. (Yoğun Bakım Derg 2010; 1: 6-9)

Anahtar sözcükler: Adrenal yetmezlik, KOAH, mekanik ventilasyon, steroid

Geliş Tarihi: 05.09.2009

Kabul Tarihi: 26.12.2009

Abstract

Stress and severe disease states in the intensive care unit (ICU) cause release of adrenocorticoid hormone from the hypophysis and cortisol from the adrenal cortex by activating hypothalamo-pituitary adrenal axis. While adrenal insufficiency (AI) is seen in less than 0.01% of the normal population, its frequency is over 28% of cases in intensive care units (ICU). The aim of this study was to evaluate adrenal function in 36 cases with COPD, in pulmonary diseases ICU, receiving invasive mechanical ventilation (IMV) (n:23) and noninvasive mechanical ventilation (NIMV) (n:13). For this purpose, after obtaining a blood sample for baseline cortisol level, 1mg ACTH was given to patients in the first day of admission to ICU. Cortisol levels were checked at the 30th and 60th minutes of ACTH test. Of all cases, mean age was 67.3±9.2, duration of hospitalization 12.9±9.3 days, APACHE II score 20.9±5.4, systolic blood pressure (bp) 103.5±28.2 mmHg, diastolic bp 64.6±19.2, mean arterial blood pressure 81.5±20.5 mmHg, sodium 138.3±6.3, potassium 4.3±1.2, urea 83.8±62.5 and creatinine was 1.38±0.9 respectively. According to baseline cortisol levels, AI was present in 22 (45%) patients. Of these cases, 11 were in NIMV and 11 in IMV groups. When the baseline, 30th minute and 60th minute cortisol levels were compared, a statistically significant difference was present (p<0.05, for all). In conclusion, we consider that adrenal insufficiency is encountered frequently in COPD patients with respiratory failure and further studies are needed to better delineate this association. (Yoğun Bakım Derg 2010; 1: 6-9)

Key words: Adrenal insufficiency, COPD, mechanical ventilation, steroid

Received: 05.09.2009 **Accepted:** 26.12.2009

Giriş

Yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik (AY) sıklığı %30 olup sepsis ve septik şokta %50-60 oranında görülmektedir (1-7). Yoğun bakım hastalarında plazma kortizol artışı; hipotalamo-hipofizer adrenal (HHA) aksın aktivasyonu, kortizol klerensinde azalma, azalmış feedback, azalmış hepatik yıkım, adrenal steroid sentezinin daha fazla kortizol üretimine kayması sonucunda oluşur (8).

Oral kortikosteroid ile AY arasında ilişki yıllardır bilinmektedir. AY'in sıklığı bu tip hastalarda tam saptanamamıştır (9-12). Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda sistemik steroidle birlikte inhale kortikosteroidlerin kullanılması AY'lik sıklığını daha da arttırmaktadır (13).

Kortizol seviyesinin normal veya yüksek olmasına rağmen, mevcut fizyolojik stres için bu seviyenin yeterli olmaması rölatif AY olarak tanımlanır. Rölatif AY insidansı altta yatan hastalığa, hastalığın şiddetine, tanı için kullanılan teste ve tanı kriterine göre değişmektedir. Kritik hastalık ve ciddi stres durumlarında bazal kortizol seviyesi genellikle 25 µg/dL'nin üstündedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda birçok tedavi edici müdahale aynı anda yapılır ve bunların bir kısmı adrenal yetmezlik tablosuna neden olabilir ve bu durum hastanın kliniğini daha karmaşık hale getirebilir (14).

Bu çalışmanın amacı sistemik ve inhale steroidlerin yaygın olarak kullanıldığı solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatan KOAH'lılarda AY sıklığını belirlemek ve AY'in klinik sonuçlara etkisini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde 2005 Ocak ile 2005 Aralık tarihleri arasında yapıldı. Çalışmadaki tüm hastalar KOAH'lı olup, KOAH tanılarını GOLD kriterlerine (15) göre konuldu. Hastalar Yoğun Bakım Ünitesine kabul edildiklerinde son bir aydır steroid tedavisi kullanılmamakta idi. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine alındıklarında hiçbirinde sepsis bulgusu yoktu. Hastalardan alınan arteriyel kan gazı örneğinde PH 7.35'in altı ve pCO₂ 45'in üstü respiratuar asidoz kriterleri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan KOAH'lılarda PH 7.10-7.35 arası, solunum sayısı 25/dakika, pCO₂ 45'in üstü, pO₂ 60'in altında, balgam çıkarabilen tüm hastalara noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulandı. Bu kriterlere uymayan hastalar entübe edilip, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulandı. Tüm hastalara IV teofilin (Teobag®) 2x1, ipratropiyum bromür-salbutamol sülfat bileşimi nebül şeklinde (Combivent®) 6x2, sistemik steroid (metilprednizolon (Prednol flakon®) ve inhaler kortikosteroid (floxotide nebül®) tedavisi verildi. Çalışmaya 23 IMV, 13 NIMV uygulanan toplam 36 (19 E, 17 K ve yaş ortalaması 67.3±9.2 yıl) KOAH'lı hasta alındı. Hastaların vital bulguları, açlık kan şekeri (AKŞ), serum elektrolitleri, arteriyel kan gazı (AKG), APACHE II skorları, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süreleri kaydedildi (Tablo 1). Hastaların hepsinde yatışın ilk gününde sabah saat 08-10 arasında bazal kortizol seviyesi ölçüldükten sonra 1 µg sentetik ACTH (Synacten®) ile intramusküler olarak stimülasyon yapıldı ve 30. ve 60. dakikalarda kan kortizol seviyeleri ölçüldü. Bazal kan kortizol seviyesi ≤20 µg/dL olanlar veya bazal kan kortizol seviyesi >20 µg/dL olup stimülasyonun 60. dakikasında kortizol seviyesinde 9 µg/dL'den daha az artış olanlar AY olarak tanımlandı. Takipte hastaların mortalite sonuçları değerlendirildi.

İstatistik değerlendirme için SPSS paket programı kullanılarak bağımsız gruplar arası Mann-Whitney U testi ve bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için p < 0.05 değeri yeterli olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan YBÜ'deki toplam 36 hastanın 22'sinde (%61.1) AY tespit edildi. AY olanlar ile olmayanların tespitinden sonra vital bulguları ve laboratuvar bilgileri değerlendirildi (Tablo 2). Mekanik ventilasyon tipine göre bakıldığında IMV uygulanan toplam 23 hastanın 12'sinde (%47.8) AY bulundu. Ayrıca NIMV uygulanan toplam 13 hastanın 11'de (%84.6) AY tespit edildi. Bazal, 30.dk ve 60.dk kan kortizol değerleri karşılaştırıldığında NIMV grup (12.4±10.9, 20.3±13.6, 26.5±16.6) ile IMV (25.8±15.4, 34.8±19.4, 39.6±18.2) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05, p<0.05 ve p<0.05).

NIMV uygulanan hastalarda AY oranı IMV'e göre daha fazla idi. IMV ve NIMV uygulanan hastalardaki tespit edilen AY'li hastalarında ayrıca vital bulguları, laboratuvar bilgileri ve mortalite verileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Vital bulgularına göre değerlendirildiğinde diastolik kan basıncı (KB) 60 mmHg altında olan 16 hasta (ortalama arter basınçları 65 mmHg'nin altında idiler), üzerinde olan 20 hasta vardı. Hipotansiyon olanların ortalama APACHE II skoru 22.9±5.5 iken Normotansif olanların ortalama APACHE II skoru 19.2±4.9 idi (p=0.069).

AY'de saptanan olguların ortalama bazal kan kortizol seviyesi 12.4±8.3 µg/dL, olmayanlarda 34.5 ±13.1 µg/dL ölçüldü. Hipotansif hastaların ortalama bazal kan kortizol seviyeleri 26.6±18.1 idi ve 20 µg/dL'nin altında 6 hasta vardı. Diastolik KB'ı 60 mmHg'nin üzerinde olan hastaların ortalama kortizol seviyeleri 16.5±10.5 idi ve 20 µg/dL'nin altında 10 hasta vardı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, APACHE II skorları

	Hastaların Tümü	Adrenal Yetmezliği Olan	Adrenal Yetmezliği Olmayan
Hasta sayısı	36	22	14
Yaş, yıl	67.3±9.2	66.5±9.1	67.6±9.9
Cinsiyet, sayı (%)			
Erkek	19 (%53)	11 (50.0)	8 (57.1)
Kadın	17 (%47)	11 (50.0)	6 (42.9)
Ateş, °C	36.9±0.7	36.9±0.6	37.0±0.7
Nabız, atım/dk	102.9±19.6	105.1±19.7	100.1±19.2
Sistolik KB, mmHg	103.5±28.2	101.2±24.6	105.9±30.9
Diastolik KB, mmHg	64.6±19.2	69.5±19.9	57.4±15.3
Solunum sayısı, /dk	24.7±6.7	26.6±5.9	22±7.1
APACHE II skoru	20.9±5.4	18.7±4.5	24.4±5.1
YBÜ'de yatış süresi (gün)	12.9±9.3	13.7±9.8	12.6±9.1

KB: Kan basıncı, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. Hastaların laboratuvar sonuçları

	Hastaların Tümü	Adrenal Yetmezliği Olan	Adrenal Yetmezliği Olmayan
Hasta sayısı	36	22	14
AKŞ, mg/dL	133.2±49.9	133.4±51.2	133.1±47.7
Sodyum, mmol/L	138.3±6.3	138.6±5.9	138.0±7.3
Potasyum, mmol/L	4.3±1.2	3.9±0.9	5.0±1.1
Lökosit, 10 ³ /µL	15597±10394	14263±10947	17228±9294
AKG			
pH	7.35±0.2	7.37±0.2	7.32±0.2
pO ₂ , mmHg	78.4±51.6	78.1±59.5	77.1±35.8
pCO ₂ , mmHg	63.2±26.0	66.4±24.2	61.7±31.9
HCO ₃ , mmol/L	31.0±14.4	37.4±13.5	28.5±13.8

IMV ve NIMV uygulanan tüm hastaların YBÜ'sinde yatış süreleri ve sonuçları kayıt edildi. Diastolik KB'ı 60 mmHg'nin altında olan 16 hastadan 11 hasta ölürken, 5 hasta (3 NIMV, 2 IMV) taburcu edildi. Toplamda 18 hasta yaşarken, 18 hasta öldü. Ölenlerle ölmeyenler arasında karşılaştırmada APACHE II skoru, bazal ve 30.dk kan kortizol seviyelerinde anlamlı farklılık vardı. Ölenler ve ölmeyenlerin APACHE II skoru ortalaması sırasıyla 23.5±4.9-17.6±4, bazal kortizol seviyesi sırasıyla 26.9 ±16.7-13.6±9.2, 30.dk kan kortizol seviyesi sırasıyla 35.3±17.9-20.7±11.3 idi. Yatış sürelerine baktığımızda, hipotansif AY'li hastalarda ortalama yatış süresi 12.9±11.0 gün, normotansif AY olanlarda 12.8±7.8 gün idi (p>0.05). Kan kortizol seviyesine göre AY tespit edilen hastalarda ortalama yatış süresi 16.2±11.9 gün iken, AY tespit edilmeyenlerde 11.1±7.3 gün idi. Yatış süresi AY tespit edilenlerde edilmeyenlere göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tartışma

AY'de sıklıkla hipotansiyon, yorgunluk, anorexia, kilo kaybı, mide bulantısı ve kusma ile birlikte üremi, eozinofili ve anemi görülebilir (16).

Tablo 3. Adrenal yetmezliği olan ve olmayan hastaların uygulanan ventilasyon yöntemine göre dağılımı

	IMV (n:23)		NIMV (n:13)	
	AY Olan	AY Olmayan	AY Olan	AY Olmayan
Hasta sayısı	11	12	11	2
Yaş, yıl	64.1±10.0	68.0±9.7	69.0±7.9	65.5±14.8
Cinsiyet, sayı (%)				
Erkek	5 (45.5)	7 (58.3)	6 (54.5)	1 (50.0)
Kadın	6 (54.5)	5 (41.7)	5 (45.5)	1 (50.0)
Ateş, °C	37.1±0.8	37.0±0.8	36.6±0.3	36.8±0.1
Nabız, atım/dk	106.8±23.0	101.0±20.2	103.5±16.7	94.5±14.8
Sistolik KB, mmHg	120.5±27.8	100.0±28.0	121.8±22.3	141.0±29.7
Diastolik KB, mmHg	69.0±27.0	54.1±13.8	70.0±10.0	76.5±9.2
Solunum sayısı/dk	24.6±5.8	21.3±7.4	28.5±5.6	26.5±3.5
APACHE II skoru	19.5±5.2	25.4±4.4	18.2±3.8	18.0±5.7
YBÜ'de yatış süresi (gün)	17.5±12.4	12.8±9.8	9.8±3.9	11.0±0.0
Mortalite	7/11 (%63)	9/12 (%75)	2/11 (%18)	

AY: Adrenal Yetmezlik, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

Hastalığın tanısında laboratuvar olarak total kan kortizol seviyesi ölçülmektedir. Hastalığın ciddiyeti ile kortizol seviyesinin ilişkisi bilinse bile gerçek yanıtın ne olması gerektiği bilinmemektedir. En önemli burada bir eşik değer ortaya koyabilmektir. Akut hastalıkta adrenal yetersizliğin belirlenebilmesi için birçok eşik seviye tanımlanmış olmasına rağmen hiçbiri tam olarak tatmin edici değildir (16-18).

KOAH'lı hastaların kronik tedavisinde aralıklarla antiinflamatuvar olarak steroid yaygın kullanıldığı için YBÜ'e yatışlarında AY'in daha sık gelişebileceği akıld tutulmalıdır. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda klinik bulgular olmadan da KOAH'lılarda laboratuvar olarak AY sık karşılaşılabilecek bir problem olduğu gözlemlendi.

Mortimer ve ark. (19) oral ve inhale kortikosteroid kullanan KOAH'lı ve astımlı hastalarda AY sıklığını doza bağımlı kontrol grubundan anlamalı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir.

Kortikotropin stimülasyon testi yoğun bakım hastalarında çalışılmıştır (20). Otuz ve 60. dakikalarda 9 µg/dL'den daha az artışlar söz konusu olduğunda ölüm riskinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca, bazal kortizol değeri kritik hastalık varlığında 20 µg/mL'den daha az ise AY büyük olasılıkla söz konusu olduğu bildirilmiştir (20, 21).

Rivers ve ark. (4) sepsis ve hipotansiyonu olan yaşlı postoperatif hastalarda geçici bir adrenal yetmezliğin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen kan basınçları yükselmeyen ve yoğun bakımda olan 104 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %32.7'sinde AY bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise YBÜ'deki toplam 36 hastanın %61.1'inde AY bulundu. Ayrıca NIMV uygulanan grupta AY sıklığı daha yüksekti (%84.6).

Annan ve ark. (21) kritik hastalardaki adrenal yetmezlik konusunda randomize, kontrollü, çok merkezli, çift-kör bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada 250 µg kortikotropin ile yapılan stimülasyon testinde 9 µg'dan fazla artış olanlar yanıt veren, altında olanlar yanıt vermeyenler olarak kabul edilmişlerdir. Daha sonra hastaların tamamı IV hidrokortizon ve placebo grubu olmak üzere randomize edilmiştir. Yanıt vermeyen hasta grubunda IV hidrokortizon alan hastalar daha hızlı iyileşmiş ve mortalitede azalma olmuştur. Yanıt veren grup tedaviden yarar görmemiştir ve bu grupta IV hidrokortizon vermenin bazı zararlarının önüne geçileceği ileri sürülmüştür.

Annan ve ark. tarafından yapılan bu çalışmayı yorumlayan Abraham ve Evans, yoğun bakım hastalarında adrenal rezervin yetersiz oluşu ile

ilgili bazı önemli noktalara değinmişlerdir (22). Birincisi, adrenal yetmezlik nadir olsa da, görece adrenal yetmezlik sık karşılaşılan bir durumdur. İkincisi, yanıtsız hasta grubundan özellikle bir haftadan daha kısa süre vazopresör tedavi alan septik şok hastalarında mortalite azalmıştır. Üçüncüsü, septik şok hastalarında kortikosteroid tedavisinin yararını göstermek için daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Yorumcular kortikotropin stimülasyon testi ile 9 µg'dan daha fazla kortizol seviyesi artışı olan hastalarda kortikosteroid tedavisinden kaçınılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (22). Aygen ve ark. sepsisli hastalarda yapmış oldukları çalışmada bazal kortizol düzeyi ölçümü ve ACTH stimülasyon testi uygulanmış olup, sepsisli hastaların %16.3'ünde adrenal yetmezlik bulunmuş ve bunların %43'ü ölmüştür. Bu çalışma da sepsisli hastalarda yüksek kortizol seviyesinin kötü prognoz işareti olabileceği belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde sepsis bulgusu yoktur, fakat İMV alan hastaların sadece %47.8'inde AY tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kritik hastalarda rölatif adrenal yetmezlik insidansı yüksektir. Çalışmamızda NIMV uygulanan grupta AY daha sık tespit edilmiştir. Bu hastalarda bazal kortizol seviyesi ölçümü ve ACTH stimülasyon testi yapılması faydalı olabilir. Rölatif adrenal yetmezlik saptanan hastalar replasman steroid ile tedavi edilmelidir. Yoğun bakımlarda klinik bulgular olmasa da AY rutin olarak takip edilmesinin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Briegel J, Kellerman W, Forst H, et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. Clin Invest 1994; 72: 782-7.
2. Richards ML, Caplan RH, Wickus GG, et al. The rapid low-dose (1 microgram) cosyntropin test in the immediate postoperative period: Results in elderly subjects after major abdominal surgery. Surgery 1999; 125: 431-40.
3. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. Crit Care Med 1990; 18: 259-63.

4. Rivers EP, Gaspari M, Abi Saad G, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001; 119: 889-96.
5. Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986; 14: 789-91.
6. Sungur M. Kritik Hastada Adrenal Yetmezlik. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 167-73
7. Briegel J, Scheelling G, Haller M, et al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-9.
8. 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: 1584-91.
9. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61.
10. Todd GRG. Adrenal crisis due to inhaled steroids is underestimated. *Arch Dis Child* 2003; 88: 554-5.
11. World Health Organisation. Fluticasone and adrenal crisis. *WHO Drug Information* 2003; 17: 92.
12. Barton K. Fluticasone and adrenal suppression. *Can Adverse Reaction Newsletter* 2003; 13: 2.
13. White A, Woodmansee DP. Adrenal insufficiency from inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 2004; 140: W27.
14. İskit AT. Septik Şok Tablosundaki Hastalarda Düşük Doz Hidrokortizon ve Fludrokortizon Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkisi *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 167-73
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Rep. National Heart, Lung, and Blood Institute, Publ No 2701, 2001, p7
16. Bouachour G, Tiro P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:138-41.
17. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997; 42: 27-31.
18. Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, Wickus GG, Goodnough DE. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 435-41.
19. K J Mortimer, L J Tata, C J P Smith, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006; 61; 405-8
20. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45.
21. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
22. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002; 288: 886-7.
23. Aygen B, Inan M, Doğanay M, Keleştimur F. Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 105: 182-6.