



# Septik Şoklu Hastalarda Düşük Doz Hidrokortizon ve Fludrokortizon Kullanımının Mortaliteye Etkisi

Dr. Ahmet Can Şenel

Karadeniz Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Trabzon

## ÖZET

Septik şok yoğun bakım ünitelerinde % 50'nin üzerindeki mortalite oranıyla en önemli ölüm sebebi olmaya devam etmektedir. Kortikosteroidlerin septik şokta kullanımlarına yönelik pek çok klinik çalışma vardır.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde septik şoklu hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu görülmektedir. İnflamasyonu baskılaması amacıyla pek çok inflamatuvar hadisenin primer farmakolojik ajanı olan kortikosteroidlerin, bozulmuş glukokortikoid cevabı restore etmek amacıyla fizyolojik dozda septik şokta kullanımının faydalı olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ortak sonuç glukokortikoidlerin daha hızlı hemodinamik düzelme sağladığı ve vasopressör desteğin geri dönüşüne katkıda bulunduğu yönündedir. Suprafizyolojik dozların ve kısa süreli tedavinin yararı gösterilememiştir. Ancak daha büyük ve çok merkezli randomize çalışmalar sayesinde, steroid kullanımının septik şoklu hastaların tedavisindeki yeri, hangi farmakolojik ajanın, ne zaman, hangi dozlarda ve ne süreyle kullanılabileceği daha netleşecektir.

## SUMMARY

Septic shock, with a mortality rate greater than 50 %, still continues to be a serious problem in critically ill patients. There are several studies showing the roles of steroids in patients with septic shock. Corticosteroids are commonly used in a number of inflammatory conditions as a primary pharmacologic agent to suppress the inflammatory process.

Studies suggest that more physiologic doses of corticosteroids may be beneficial in restoring the glucocorticoid response with vasopressor septic shock. On the light of these studies, low dose corticosteroids have beneficial effects on the mortality in septic shock.

Corticosteroid therapy in the patients with persistent septic shock appears to aid in the treatment of the shock state and lead to more rapid reversal of the hemodynamic alterations. It is widely agreed that supraphysiological doses of corticosteroids are not beneficial in the management of a patient with septic shock. Further multicentered, randomised

clinical studies are needed to guide us on the best agent, dose, timing, and duration of the therapy in patients with septic shock.

Septik şok yoğun bakım ünitelerinde % 50'nin üzerindeki mortalite oranıyla en önemli ölüm sebebi olmaya devam etmektedir.

Ağır sepsisli ve septik şoklu hastalardaki kortikosteroid tedavinin yeriyle ilgili tartışma 1940'lı yıllardan beri devam etmektedir. Astma, kollajen doku hastalığı, vaskülit, sarkoidoz gibi inflamatuvar durumların primer farmakolojik ajanı olarak kortikosteroidler kullanılmaktadır (1-2-3). Bu kullanımlardaki amaç artmış proinflamatuvar olayın baskılanmasıdır (4). Septik şok ise, daha baskın bir inflamasyon ile karakterize bir durumdur. Öyle ki; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ısrarcı bir hipotansiyon görülecek şekilde yani vazoaaktif ajanlara rağmen kan basıncının idamesinin sağlanmasında ve perfüzyonun devamlılığında bozulma olacak kadar yoğun bir inflamasyon vardır. Bu nedenlerden ötürü kortikosteroidlerin septik şoklu hastalarda da faydalı olabileceği düşüncesiyle bu ajanlar klinikte pratiğe girmiş anek bu ilk heves eiddi ve şüpheli sonuçlar doğurmuştur (5-6).

Pek çok deneysel endotoksik şok ve akut akciğer hasarı modellerinde yüksek doz metil prednizolonun (30 mg/kg) kullanılmasının mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (7-8). Hayvan modellerinde elde edilen eazip sonuçların ışığında, ilk randomize prospektif insan çalışması olarak 1963 yılında Bennett ve arkadaşları septik şoklu hastalara oral 100 mg hidrokortizon uygulamışlar ancak plasebo uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı bir fark elde edememişlerdir (9).

Septik şoklu hastalarda sıklıkla serum kortizol seviyesinin yüksek olduğu zaten bilinmektedir (10-11-12). Ancak bu hastalarda, kortikotropine kortizol cevabının azaldığı, yani bir "rölatif adrenal yetmezlik" olduğu gerçeği septik şokta mortaliteyi artıran en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır (13-14-15-16). Bir diğer önemli nokta da septik şokta steroid reseptör rezistansıdır. İnterlökin (IL)-2 ve IL-4 glukokortikoid reseptör fonksiyonlarını bozmaktadır (17), böylece sepsisli ve septik şoktaki hastalarda glukokortikoid reseptörlerin afinitesi azalmaktadır (18-19).



Sepsiste hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) yol sistemik ve nöral yollarca uyarılır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-6 gibi sitokinler HPA yolunu aktive ederler. Plazmadaki IL-6, HPA yolunun lipopolisakaritlere cevabını düzenler. Nöral yolda inflamasyon sahasıyla beyin arasındaki iletişimi sağlar (20-21).

Kortikosteroidlerin septik şokta kullanımlarına yönelik pek çok klinik çalışma vardır. Bunlardan iki steroid preparat olarak 30 mg/kg dozunda metilprednizolon ve 3 mg/kg dozunda deksametazonun kullanıldığı ve 172 hastanın takip edildiği çalışmanın sonucunda mortalite oranı plasebo grubunda %38.4 iken, metilprednizolon grubunda % 11.6 ve deksametazon grubunda %9.3 olarak tespit edilmiştir (22).

Zamanlama, kullanılacak dozun miktarı ve süresi bu çalışmalarda ön plana çıkmış ve kısa süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı yerine düşük doz ve daha fizyolojik replasman tedavileri önerilmeye başlanmıştır.

Bollaert ve arkadaşlarının 41 hastalık çalışmasında, vasopressör tedavinin 48. saatinde 100 mg dozunda hidrokortizon 8 saat arayla 5 gün uyguladıktan sonra her 3 günde bir doz yarıya azaltılmış ve septik şoktan iyileşen hasta sayısında artış görülmüştür (23).

Briegel ve arkadaşlarının 40 septik şoklu hastayı içeren çalışmalarında, 100 mg dozunda hidrokortizon bolus infüzyonunu takiben, 0.18 mg/kg/saat dozunda en az 6 gün süreyle infüzyona devam edilmiş. Çalışmanın sonucunda bu hastalarda ortalama arter basıncının ve sistemik vasküler rezistansın daha yüksek olduğu ve vasopressör desteğin daha erken kesilebildiği gösterilmiştir (24).

Annane ve arkadaşları steroid tedavisinin potansiyel rolünü daha objektif değerlendirebilmek için septik şoktaki hastaların bazal kortizol değerlerini ve kortikotropin stimülasyon testi sonucu bazal kortizol seviyelerini artırma kapasitelerini saptamışlar. Buna göre 28 gün sonundaki mortalite oranı; bazal kortizol değeri 34  $\mu$ gr/dl üzerinde olan ve serum kortizol seviyesini 9  $\mu$ gr/dl artırma kapasitesine sahip olan hastalarda %82, bazal kortizol değeri  $\geq$  34  $\mu$ gr/dl ve artırma kapasitesi < 9 $\mu$ gr/dl olan hastalarda %26, bazal kortizol değeri <34  $\mu$ gr/dl veya artırma kapasitesi <9 $\mu$ gr/dl olan hastalarda %67 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, septik şoktaki hastalarda "Rölatif Adrenal Yetmezlik" geliştiğini ve kortikosteroid replasman tedavisinden fayda görebileceklerini vurgulamaktadır. (15)

Annane ve arkadaşları adrenal replasman tedavisini test etmek amacıyla kortikotropin stimülasyon testiyle 9  $\mu$ gr/dl artırma yeteneğine sahip, vasopressör tedavi alan, mekanik ventilasyondaki 299 septik hastaya 6 saat arayla 50 mg dozunda hidrokortizon iv. bolus ve 7 gün süreyle 50 mg/gün oral fludrokortizon uygulamışlar ve 28 gün sonundaki mortalite oranı % 37 (% 47 plasebo) bulunmuştur (25).

Orhan ve arkadaşlarının 40 septik hastada yapmış oldukları ve fizyolojik replasman dozu olarak 5 mg dozunda prednizolonun sabah 06:00'da, 2,5 mg dozunda prednizolonun akşam 18:00'da 10 gün süreyle uygulandığı çalışmalarında mortalite oranını plasebo grubunda %60, çalışma grubunda % 40 olarak tanımlanmıştır.(26)

Septik şokta hidrokortizon tedavisi esnasında güçlü mineralokortikoid etkinliği bilinen fludrokortizon da verilmeli mi sorusu akla geliyor? Bu konuda net bir fikir yok. Annane'nin çalışmasında hidrokortizona ilave olarak fludrokortizon verilen septik şoklu hastalarda yaşam oranı daha yüksek bulunmuş (25) ancak literatürde henüz tek başına hidrokortizon ve hidrokortizona ilave fludrokortizonun karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Mineralokortikoid etkinlik açısından değerlendirildiğinde 20 mg dozunda hidrokortizon, 0.05 mg dozunda fludrokortizona eşdeğer bir etkiye sahiptir. Adrenal yetmezliği olan ve sadece hidrokortizon kullanılan hastalarda 0.05-2 mg dozunda fludrokortizon mineralokortikoid replasman için önerilmektedir. Bu nedenle ancak günlük hidrokortizon alımı 50 mg/günün altında olan hastalarda fludrokortizon gerekmektedir (6,27,28). Bir diğer önemli nokta da fludrokortizonun sadece oral yolla uygulanabilir olması ve kritik hastalarda da reabsorbsiyonun bozulmasıdır.

Septik şoklu hastalarda farklı kortikosteroidleri karşılaştıran çalışmalar nadirdir. Çalışmalarda sıklıkla hidrokortizonun tercih edilmesinde bazı nedenler vardır. Bu nedenlerden biri; düşük doz kortikosteroid tedavide hidrokortizonun çok çalışılmış olması ve verilerin çok olması, diğeri de fizyolojik aktif kortizole eşdeğer bir sentetik ürün olmasıdır. Bu nedenle hidrokortizon metabolik değişime uğramadan direk olarak kortizolü replase edebilmektedir. Bir diğer neden de; hidrokortizonun intrensik mineralokortikoid aktiviteye sahip olmasıdır, zira metilprednizolon ve deksametazonun mineralokortikoid aktivitesi bulunmamaktadır.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde septik şoklu hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu görülmektedir. İnflamasyonu baskılaması amacıyla pek çok inflamatuvar hadisenin primer farmakolojik ajanı olan kortikosteroidlerin, bozulmuş glukokortikoid cevabı restore etmek amacıyla fizyolojik dozda septik şokta kullanımının faydalı olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardaki ortak sonuç glukokortikoidlerin daha hızlı hemodinamik düzelmeye sağladığı ve vasopressör desteğin geri dönüşüne katkıda bulunduğu yönündedir.

Suprafizyolojik dozların ve kısa süreli tedavinin yararı gösterilememiştir. Ancak daha büyük ve çok merkezli randomize çalışmalar sayesinde, steroid kullanımının septik şoklu hastaların tedavisindeki yeri, hangi farmakolojik ajanın ne zaman, hangi dozlarda ve ne süreyle kullanılacağı daha netleşecektir.



## KAYNAKLAR

1. Carlet J. (1999) From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med* 27:672-674
2. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, ve ark. (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430-1439
3. Putterman C. (1989) Corticosteroids in sepsis and septic shock: has the jury reached a verdict? *Isr J Med Sci* 25:332-338
4. Jantz MA, Sahn SA. (1999) Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1079-1100
5. Lefering R, Neugebauer EA. (1995) Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 23: 1294-1303
6. Sesler CN. (2003) Steroids for Septic Shock: Back From the Dead? *Chest* 123: 482-489
7. Hinshaw LB, Archer LT, Beller-Todd BK, ve ark. (1980) Survival of primates in LD100 septic shock following steroid/antibiotic therapy. *J Surg Res* 28 : 151-170
8. Hinshaw LB, Beller BK, Archer LT, ve ark. (1979) Recovery from lethal *Escherichia coli* shock in dogs. *Surg Gynecol Obstet* 149 : 545-553
9. Bennet IL, Finland M. (1963) The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections: Cooperative Study Group. *JAMA* 183:462-465
10. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. (1991) Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 337:582-583
11. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, ve ark. (1994) Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 20:489-495
12. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, ve ark. (1995) Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 21:57-62
13. Briegel J, Schelling G, Haller M, ve ark. (1996) A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 22:894-899
14. Aygen B, Inan M, Doganay M, ve ark. (1997) Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105:182-186
15. Annane D, Sebille V, Troche G, ve ark. (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283:1038-1045
16. Annane D, Bellissant E, Sebille V ve Ark. (1998) Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 46:589-597
17. Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, ve ark. (1995) Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1799-1803
18. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, ve ark. (1995) Role of transcriptional activation of IkappaBalpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270: 283-286
19. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, ve ark. (1995) Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF-kappaB activity through induction of IkappaB synthesis. *Science* 270: 286-290
20. Bluth RM, Walter V, Pamet P, ve ark. (1994) Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 317: 499-503
21. Gayekema RP, Dijkstra I, Tilders FJ. (1995) Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 136: 4717-4720
22. Schumer W. (1978) Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 184:333-339.
23. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, ve ark. (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645-650.
24. Briegel J, Forst H, Haller M, ve ark. (1995) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27:723-732
25. Annane D, Sebille V, Charpentier C, ve ark. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-871.
26. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, ve ark. (2002) Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 6:251-258
27. Shenker Y, Skatrud JB. (2001) Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1520-1523
28. Keh D, Sprung CL. (2004) Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 32:527-533.