

*Panel 3 sunularından*

## **SEPSİSTE DESTEKLEYİCİ TEDAVİ**

Yöneten: **Nahit ÇAKAR**

- Sepsiste destekleyici tedavi: Kortikosteroidler  
**Perihan ERGİN ÖZCAN**
- Sepsis ve kan şekeri kontrolü  
**Levent DÖŞEMECİ**
- Aktive protein C  
**Hülya SUNGURTEKİN**

## SEPSİSTE DESTEKLEYİCİ TEDAVİ: KORTİKOSTEROİDLER

Perihan ERGİN ÖZCAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İSTANBUL  
pergin@istanbul.edu.tr

### ÖZET

*Septik şok yoğun bakımlarda en önemli ölüm sebebidir. Destekleyici tedavideki iyileşmeye rağmen mortalite hâlâ % 50'lerin üzerindedir. Glukokortikoidler güçlü antiinflamatuvar etkiye sahiptirler ve septik hastalarda geniş randomize çalışmalarla denenmiştir. Sepsis ve septik şokun mutlak veya rölatif adrenal yetersizlikle ve steroid reseptör direnci ile birlikte olması konusundaki bilgiler, steroidlerin septik şok tedavisinde kullanılmalarına ilgiyi yeniden çekmiştir. Yüksek doz glukokortikoidlerle yapılan randomize, kontrollü çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak rölatif adrenal yetersizlikle birlikte olan septik şokta hidrokortizon ve fludrokortizon kısa ve uzun dönem mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır.*

**Anahtar sözcükler:** kortikosteroidler, sepsis, septik şok

### SUMMARY

#### Supportive Therapy in Sepsis: Corticosteroids

*Septic shock is the main cause of death in ICUs. Despite improvement in many aspects of supportive care, septic shock is still associated with a mortality rate >50 %. Glucocorticoids have potent anti-inflammatory effects and were the first drugs tested in large randomized clinical trials in septic patients. The findings that severe sepsis and septic shock may be associated with absolute or relative adrenal insufficiency and steroid receptor resistance renewed the interest in steroid treatment in septic patients. Randomized, controlled high dose glucocorticoid trials failed to improve outcome. However, in catecholamine dependent septic shock patients particularly those with relative adrenal insufficiency, a 7-day treatment with the combination of hydrocortisone and fludrocortisone is safe and associated with a significant reduction in short-term and long-term mortality.*

**Keywords:** hydrocortisone, sepsis, septic shock

Septik şok yoğun bakım ünitelerinde en önemli ölüm sebebidir. Bir çok açıdan destekleyici tedavinin iyileşmesine rağmen septik şokta mortalite % 50'nin üzerindedir. Sepsiste odağın ve etken olan ajanın erken belirlenmesi, uygun antimikrobiyal tedavi, gelişmiş mekanik ventilasyon teknikleri ile akciğer koruyucu stratejilerin uygulanması, doğru hemodinamik destek gereken temel tedavilerdir.

Septik şokun patofizyolojisindeki bilgilerimiz arttıkça organ fonksiyonlarını iyileştirmeye ve sağ kalımı arttırmaya yönelik pek çok ilaç ile çalışma yapılmıştır. Hastalığın ağırlık derecesini belirleyen skor sistemleri yanında hormonal profilin de kritik hastada önemli bir parametre olduğu düşünülmektedir (14).

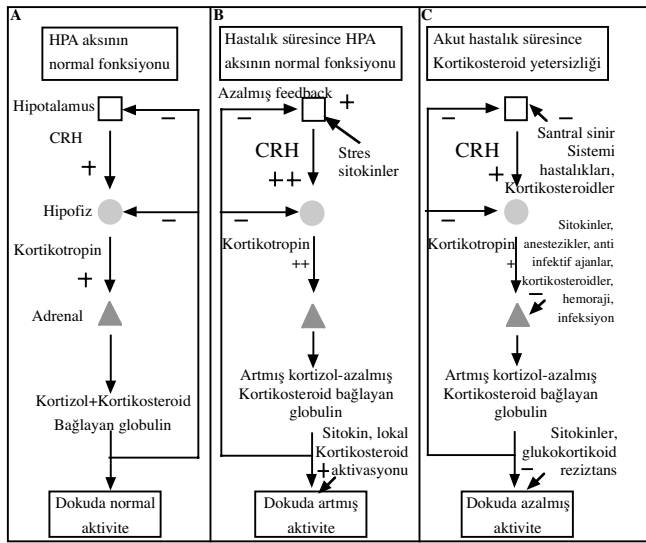
Moleküler biyoloji ve immunolojideki gelişmeler ile

konağın infeksiyonla başa çıkabilmesinde mediyatörlerin ve konağın hücrel cevabının önemli olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında yeni immunomodülatuar ajanlar ile tedavi planları yapılmış ancak istenilen sonuçların elde edilememesi ve ekonomik yük nedeni ile kortikosteroidler ile yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Kortizol, insanda adrenal korteksten salınan predominant kortikosteroiddir. Sağlıklı, stres altında olmayan insanda hipofizden salınan kortikotropin ile diurnal ritme göre salınmaktadır. Kortikotropin ise hipotalamustan salınan kortikotropin serbestleştirici hormon etkisi ile salınır. Dolaşımdaki kortizol, kortikosteroid bağlayan globine bağlanır, % 10'dan az bir kısmı serbest halde bulunur. Ağır infeksiyonlarda, yanık, travma ve kritik hastalarda hastalığın

ağırlık derecesi ile orantılı olarak kortizol üretimi artmıştır ve diurnal ritim bozulmuştur. Sepsiste ortaya çıkan mediyatörler ile hipotalamus-hipofiz-adrenal yolun uyarılması ile kortizol üretimi artmaktadır. Düşük seviyede sitokinler kortikosteroidlere doku duyarlılığını arttırırken sepsis süresince sitokinlerin çok artması sistemik veya doku spesifik kortikosteroid direncine sebep olurlar<sup>(8)</sup>. Sağlıklı insanda ve hastalık süresince hipotalamus-hipofiz-adrenal yolun nasıl çalıştığı şekil 1’de gösterilmiştir<sup>(8)</sup>.

**Şekil 1:** HPA aksının normal koşullarda, stres altında uygun cevap ve stres altında uygun olmayan cevap.



Sepsiste “rölatif adrenal yetersizlik” artan mortalite ile ilişkilidir<sup>(4)</sup>. Ancak tartışılan konu adrenal yetersizliğin tanısının nasıl olduğudur. Çünkü pek çok çalışmada kabul edilen sınır değerler farklı olması, uyarı testinde kullanılan dozların farklı olması da görülme sıklığının belirlenmesinde farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır<sup>(3,13)</sup>. Herhangi bir zamanda ölçülmüş kortizol seviyesi 35  $\mu\text{g}/\text{dl}$  üzerinde ise adrenal yetersizlik olasılığı yoktur. Serum kortizol düzeyi 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  altında ise adrenal yetersizlikten bahsedilir. Kortikotropin testine yanıt zayıf yani bazal değer ile 30. dakikada veya 60. dakikada ölçülen kortizol değeri arasındaki fark 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den düşük ise adrenal yetersizlik düşünülür ve kortikosteroid replasmanı yapılmalıdır. Septik şokta bazal kortizol seviyesine ve kortikotropin uyarı testine göre yaşayanlar ile ölenler arasında en iyi eşik değer 34  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olduğu bulunmuştur<sup>(8)</sup>. Bazal kortizol düzeyi 34  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den düşük, kortikotropin testine yanıt 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den yüksek ise bu hastalarda ölüm riski düşük (% 26) olarak bulunmuştur. Bazal kortizol düzeyi 34  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den yüksek kortikotropin stimülasyon testine yanıt 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$  veya düşük ise ölüm riski yüksek olarak bulunmuştur (% 82). Bazal kortizol düzeyi 34  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den düşük ancak kortikotropin stimülasyon testine yanıt 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den düşük veya bazal kortizol düzeyi 34  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den

yüksek ancak kortikotropin stimülasyon testine yanıt 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ’den fazla ise orta derecede ölüm riski bulunmuştur (% 67)<sup>(3)</sup>.

Septik şokta kortikosteroidlerin kullanılmasında farklı etki mekanizmalarının rol aldığı kabul edilmektedir<sup>(7)</sup>. Daha çok antiinflatuar etkilerinden faydalanmak için çalışmalar planlanmıştır. Kortikosteroidler proinflatuar sitokinlerin transkripsiyonunu azaltıp, IL-1 reseptör transkripsiyonunu arttırırlar. Ayrıca indüklebilir siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklebilir nitrik oksit sentezini inhibe ederler ki bu iki enzim sepsis ilişkili inflammatuar reaksiyon gelişmesinde rol oynarlar. Nitrik oksit oluşmasının önlenmesi ile hemodinamik iyileşme de görülmüştür, ancak plazma NO<sub>x</sub> konsantrasyonu ile hemodinamik parametreler arasında direkt ilişki bulunamamıştır<sup>(10)</sup>. İkinci etki kortikosteroidler rölatif adrenal yetersizliğin tedavisinde kullanılırlar. Kortikotropin testine düşük cevap mortalite ile ilişkilidir; bu hastalarda kortikosteroid tedavisi ile mortalitenin azaldığı gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. Diğer etki katekolamin reseptörlerinin yeniden yapılanmalarını sağlarlar. Uzamış septik şok süresince katekolamin reseptörlerinin ( $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörler) duyarsızlaştıkları düşünülmektedir. Böylece kortikosteroidler katekolaminlerin etkilerini arttırarak doz azaltılmasını sağlamakta ve katekolaminlere bağlı oluşabilecek yan etkileri azaltmaktadırlar. Septik şokta kortikosteroidlerin bu etkileri nükleer faktör kapa B (NF- $\kappa$ B) inhibisyonuna bağlıdır. NF- $\kappa$ B sitokinler, bakteri ve bakteri ürünleri ve iskemi reperfüzyon ile aktive olmaktadır. Kortikosteroidler, NF- $\kappa$ B’nin inhibitör proteini olan inhibitör kapa B  $\alpha$  (IKB- $\alpha$ ) oluşumunu arttırarak etki göstermektedirler<sup>(7)</sup>.

Antiinflatuar ve immünsüpresif farmakodinamik profildeki bilgilerin artması ile kortikosteroidlerin septik şokta kullanılmasına yönelik çalışmalar yıllardır süregelmektedir. Zamanlama, kullanılacak doz ve süresi bu çalışmaların esas konusu olmuştur. İlk zamanlarda yüksek doz kısa süreli kortikosteroid kullanılan çalışmalar yapılmış, bunlarda ölüm için rölatif risk 1’in üzerinde bulunmuştur. 1992’den sonra yapılan çalışmalarda rölatif ölüm riski 1’in altında bulunmuştur; bunun sebebi olarak sepsis ve septik şok tanısında konsensus kararının yayımlanması ve septik şokun adrenal yetersizlikle birlikte bulunduğunun belirlenmesi gösterilmiştir. Yüksek doz kısa süreli çalışmalar ile istenilen sonuçlar elde edilememiştir<sup>(9,12)</sup>. Septik şokun rölatif adrenal yetersizlikle birlikte seyretmesinin gösterilmesinden sonra düşük doz ile yerine koyma tedavisi yeniden gündeme gelmiştir. Tek doz 50 mg hidrokortizon intravenöz uygulanmasıyla norepinefrin ve fenilefrin ile ortalama arter basıncı arasındaki doz cevap ilişkisi bunu desteklemiştir<sup>(1)</sup>. Bollaert ve ark.<sup>(5)</sup> 1998 yılında yapmış oldukları prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile günde 3x100 mg hidrokortizon 5 gün kullanılması sonucunda, 7. ve 28. günlerde mortalite ve şok geri dönüşü hidrokortizon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu konuda referans kabul edilen diğer bir çalışma da

Briegel ve ark.<sup>(6)</sup> tarafından yapılmıştır. Prospektif, randomize çalışmada 100 mg hidrokortizon bolus ardından 0.18 µg/kg/saat infüzyon ile devam edilerek şok geri dönüşü ile doz azaltılmış ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken, vasopressör tedavinin kesilme süresi hidrokortizon grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bu konudaki en önemli çalışma 2002 yılında Annane ve ark.<sup>(2)</sup> tarafından yapılmıştır ve 7 günlük düşük doz kortikosteroid (200-300 mg) tedavisi ile rölatif adrenal yetersizliği olan septik şoktaki hastalarda 28 günlük mortalitenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin hemodinamik parametreler ve mortalite üzerindeki etkileri yanında immunolojik etkileri de araştırılmıştır<sup>(10)</sup>. Hemodinamik etkileri yanında hidrokortizon inflamatuvar mediyatörlerin salınımını düzenler, antiinflamatuvar immün cevabı inhibe eder. Monositlerdeki HLA-DR ekspresyonunu azaltır, ancak bu ciddi immünsüprese hastalarda dikkate alınmalıdır.

Septik şokta kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili tartışmalar da devam etmektedir<sup>(11)</sup>. Şok olmadan sadece sepsis varlığında kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Eğer hasta daha önceden herhangi bir sebeple kortikosteroid kullanıyorsa sepsis süresince tedavisine devam edebilir, hatta stres doz ayarlaması yapılmalıdır. Tartışılan önemli bir nokta da hidrokortizonun diğer glukokortikoidlere üstünlüğü var mıdır? Düşük doz ile yapılan pek çok çalışmada elde edilen veriler hidrokortizon ile olduğundan hidrokortizon tercih edilebilir, ayrıca hidrokortizon fizyolojik aktif kortizolün sentetik eşdeğeridir. Diğer bir sebep de hidrokortizonda intrensek mineralokortikoid aktivitenin bulunmasıdır. Glukokortikoide mineralokortikoid eklenmesi de halen tartışmalı bir konudur. Ama isteğe bağlı olarak kullanılabilir, sağ kalımın arttığı gösterilen çalışmada hidrokortizon ile beraber fludrokortizon da kullanılmıştır. Fludrokortizon kullanımının sebebi septik şokta nadir de olsa görülebilen (% 0-3) primer adrenal yetersizlikteki eksikliği yerine koymaktır.

Sonuç olarak düşük doz uzun süreli (200-300 mg/gün, 7 gün + fludrokortizon 50 µg/gün) hidrokortizon kullanımı septik şokta mortaliteyi azalttığı gösterildiğinden önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Annane D, Bellissant E, Seville V et al : Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve, *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(6):589-97.
2. Annane D, Seville V, Charpentier C et al: Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 2002;288(7):862-71.
3. Annane D, Seville V, Gilles T et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin, *JAMA* 2000;283(7):1038-45.
4. Aygen B, Inan M, Doganay M, Kelestimur F: Adrenal function in patients with sepsis, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(3):182-6.
5. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone, *Crit Care Med* 1998; 26(4):645-50.
6. Briegel J, Forst H, Haller M et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double blind, single-center study, *Crit Care Med* 1999;27(4):723-32.
7. Carlet J: From mega to more reasonable doses of corticosteroids. A decade to recreate hope, *Crit Care Med* 1999;27(4):672-4.
8. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *N Engl J Med* 2003;348(8):727-34.
9. Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta analysis of the literature, *Crit Care Med* 1995;23(8):1430-9.
10. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al: Immunologic and hemodynamic effects of low dose hydrocortisone in septic shock, *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):512-20.
11. Keh D, Sprung CL: Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review, *Crit Care Med* 2004;32 (Suppl 11):S527-33.
12. Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta analysis, *Crit Care Med* 1995;23(7):1294-303.
13. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock, 2003; 31(1):141-5.
14. Rothwell PM, Lawler PG: Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters, *Crit Care Med* 1995;23(1):78-83.