



## Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

# Septik Şok Tablosundaki Hastalarda Düşük Doz Hidrokortizon ve Fludrokortizon Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkisi

Effect of Treatment with Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients with Septic Shock

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. JAMA 2002;288:862-71

Sepsis patogenezinin aydınlatılmasında önemli adımlar atılmış olmasına rağmen ciddi sepsisin önemli bir ölüm nedeni olma özelliği günümüzde de sürmektedir. Sepsise yönelik antiinflamatuvar tedavide ilk denenen ilaçlar kortikosteroidlerdir. Kısa süreli, yüksek doz kortikosteroid tedavisinin olumlu etkisi gösterilememiştir. Ancak ciddi sepsis tablosunda rölatif bir adrenal yetmezlik veya sistemik inflamasyona bağlı glikokortikoid reseptör rezistansı gelişmesi nedeniyle düşük doz, uzun süreli kortikosteroid replasman tedavisi yeniden gündeme gelmiştir.

### AMAÇ

Özellikle rölatif adrenal yetmezliği olan septik şok tablosundaki hastalarda hidrokortizon ve fludrokortizon replasman tedavisinin 28 günlük ölüm üzerine etkisinin saptanması.

### YÖNTEM

#### Çalışma Şekli

Çok merkezli, prospektif, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör, paralel-grup çalışması.

### Çalışmanın Yeri ve Tarihi

Fransa'da 19 yoğun bakım ünitesi (YBÜ); 9 Ekim 1995-23 Şubat 1999.

### Hasta Alınma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden tümüne sahip 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar çalışmaya alınmıştır:

1. Kesin gösterilmiş infeksiyon odağı veya ciddi infeksiyon şüphesinin bulunması (aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması);
  - a. Kan dışı normalde steril olan bir vücut sıvısı örneğinde polimorfonükleer lökosit bulunması,
  - b. Normalde steril olan bir vücut sıvısı örneğinin pozitif gram yayması veya kültürü,
  - c. Klinik olarak gösterilmiş infeksiyon varlığı.
2. Vücut ısısının  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  veya  $< 35.6^{\circ}\text{C}$  olması,
3. Kalp hızının  $> 90/\text{dakika}$  olması,
4. Yeterli sıvı replasmanı ve  $> 5 \text{ mg/kg/dakika}$  dopamin infüzyonu veya epinefrin/norepinefrin infüzyonu

Çeviren ve Yorumlayan: Doç. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

nefrin infüzyonuna rağmen sistolik arter kan basıncının < 90 mmHg olması,

5. İdrar çıkışının en az bir saatlik süre boyunca < 0.5 mL/kg olması veya arter oksijen basıncı/inspiratuvar oksijen fraksiyonu oranının < 280 olması veya arter laktat düzeyinin > 2 mmol/L olması,

6. Mekanik ventilasyon ihtiyacının olması.

#### **Hasta Alınmama Kriterleri**

1. Gebelik,
2. Akut miyokard infarktüsü varlığı,
3. Pulmoner emboli varlığı,

4. İleri dönem kanser veya kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) varlığı,

5. Kortikosteroid tedavisi için kontrendikasyon olması veya sürekli kortikosteroid tedavi alıyormuş olması,

6. Kortizol yanıtını etkileyebileceğinden randomizasyondan altı saat öncesi 11 β-hidroksilaz enzim inhibitörü etomidat alan hastalar.

#### **Randomizasyon**

Hastalar hidrokortizon ve fludrokortizon veya plasebo ilaç alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Randomizasyon septik şok gelişiminden sonraki sekiz saat içinde yapılmış ve randomizasyon öncesi kısa kortikotropin testi yapılmıştır.

#### **Kısa Kortikotropin Testi**

Kısa kortikotropin testinde 250 µg kortikotropin intravenöz (IV) bolus tarzında uygulanmıştır. İlacın verililişinden hemen önce ve ilaç verildikten 30 dakika ve 60 dakika sonra hastalardan kan alınarak kortizol ölçümleri yapılmıştır. Kortizol yanıtını değerlendirirken test sonrası en yüksek ölçüm ile test öncesi ölçüm arasındaki fark hesaplanmış, kortizol yanıtı ≤ 9 µg/dL olan grup "kortizol yanıtı olmayan grup" (rölatif adrenal yetmezliği olan hastalar) olarak kabul edilmiştir.

#### **Tedavi**

Randomizasyon sonrasında tedavi grubuna giren hastalara 4 x 50 mg IV bolus hidrokortizon ile 50 µg oral (nazogastrik tüpten) 9-α-fludrokortizon yedi gün süre ile uygulanmıştır.

#### **Veri Toplanması ve Hasta İzlemi**

Hastaların klinik ve laboratuvar verileri, basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru II (SAPS II)

ve lojistik organ disfonksiyon skorları ve uygulanan tedaviler kaydedilmiştir.

İzlenen birincil değişken kortizol yanıtı olmayan grupta 28 günlük mortalite olup, ikincil değişkenler tüm hastalarda 28 günlük mortalite, YBÜ, hastane ve bir yıllık mortalite, vazopresör kullanım süresi olarak kabul edilmiştir.

Yan etkiler de yakın izleme alınarak muhtemel kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkiler (süperinfeksiyon, gastrointestinal kanama, psikiyatrik sorunlar), vazopresörlere bağlı yan etkiler (yaşamı tehdit eden aritmiler, miyokard infarktüsü, ekstremiteler veya serebral iskemi) veya YBÜ'deki invaziv girişimlere bağlı olan yan etkiler olmak üzere gruplandırılmıştır.

#### **İstatistiksel Analiz**

İkiyüzyetmiş hastanın yeterli geleceği hesaplanarak iki değişkenli analiz yöntemleri ve "Cox" regresyon analizi kullanılmış; yaşam eğrileri çizilmiştir.

#### **BULGULAR**

• İkiyüzdoksandokuz hastanın sonucu analiz edilmiştir: 229 (%77) hasta kortizol yanıtı olmayan hastalar (plasebo grubu: 115, tedavi grubu: 114); 70 (%23) hasta ise kortizol yanıtı olan hastalardır (plasebo grubu: 34, tedavi grubu: 36).

• Tedavi ve plasebo grupları; genel özellikler, hastalık şiddeti skorları, altta yatan hastalıklar, infeksiyon tipleri ve uygun antibiyotik başlanma oranları açısından benzerdir.

• Kortizol yanıtı olmayan hastalarda tedavi grubunda 28 gün sonunda ölüm oranı plasebo grubuna nazaran daha az görülmüştür (tedavi grubu: %53, plasebo grubu: %63; hazard oranı: 0.7, p= 0.02). Ölüme kadar geçen süre medianı tedavi grubunda 24 gün iken, plasebo grubunda 12 gün bulunmuştur. Her yedi hasta tedavi edildiğinde bir hastanın kurtulabileceği gösterilmiştir. YBÜ'deki ölüm oranı tedavi grubunda %58, plasebo grubunda ise %70'tir (p= 0.02). Bir yıllık izlem sonunda tedavi grubunda ölüm oranı %68 iken, plasebo grubunda %77 bulunmuştur (p= 0.07).

• Kortizol yanıtı olan hastalarda tedavi grubunda 28 günlük ölüm oranı %61, plasebo grubunda ise %53 bulunmuştur (p= 0.81).

• Tüm hastalarda tedavi grubunda 28 günlük ölüm oranının (%55), plasebo grubuna

(%61) nazaran daha az olduğu gösterilmiştir (hazard oranı: 0.7, p= 0.03). Her sekiz hasta tedavi edildiğinde bir hastanın kurtulabileceği gösterilmiştir.

- Kortizol yanıtı olmayan hastalarda 28 günlük izlem boyunca vazopresör tedavi kesilme oranı tedavi grubunda plasebo grubuna nazaran daha fazla olmuştur (tedavi grubu: %57, plasebo grubu: %40; hazard oranı: 1.9, p< 0.01). Vazopresör tedavi kesilinceye kadar ki median süre tedavi grubunda yedi gün iken, plasebo grubunda on gün olarak saptanmıştır.

- Kortizol yanıtı olan hastalarda tedavi ve plasebo grupları arasında vazopresör tedavi kesilme oranı açısından farklılık saptanmamıştır.

- Tedavi ve plasebo grupları arasında yan etkiler açısından farklılık saptanmamıştır.

### **YORUM**

Septik şok tablosundaki hastalara yedi gün boyunca günde 200 mg hidrokortizon ile 50 µg fludrokortizon uygulamasının özellikle kortizol yanıtı olmayan hastalarda 28 günlük, YBÜ ve hastanede ölüm oranını azalttığı ve vazopresör kullanım süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bir yıl sonunda da ölüm oranında anlamlı olmamasına rağmen azalma saptanmıştır.

Kortikosteroidlerin önemli immünmodülatuar etkileri vardır. Proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu inhibe ederler. Vasküler tonus üzerindeki olumlu etkileriyle de organ perfüzyonunu arttırmırlar.

Septik şokta kortikosteroid tedavisi 50 yıldan uzun süredir incelenen bir konudur ve bu konuda 50'nin üzerinde çalışma yapılmıştır.

Ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada her ne kadar çalışılan gruplarda ölüm oranı yüksek olsa da, kortikosteroid tedavisinin şok başlangıcında uygulanmasının kortizol yanıtı olmayan hastalarda başarılı olabileceği gösterilmiştir. Kortizol yanıtı olan grupta aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kortikosteroid tedavisi alan grupta mortalite plasebo grubuna göre daha yüksektir. Bu nedenle kortizol yanıtı olan hastalara uygulanması konusu kesinlik kazanmamıştır. Uygun olan yaklaşım, septik şok tablosu gelişen hastalara kısa kortikotropin testinin yapılması, test sonuçları beklenmeden tedavi başlanması ve test sonucunda kortizol yanıtı tespit ediliyorsa tedavinin kesilmesidir. Ancak ülkemizde sentetik kortikotropinin IV formunun bulunmaması, intramusküler formunun ise kısa sürede temininde yaşanan zorluklar nedeniyle bu tedavinin zamanında uygulanmasında zorluklar yaşanacağından yoğun bakım hekimlerinin bu konuya eğilmeleri uygun olacaktır.

### **KAYNAKLAR**

1. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. JAMA 2002;288:886-7.
2. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26:645-50.
3. 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;27:723-32.