



Akut Solunum Yetmezliğinde Kortikosteroid Tedavi

Tülay YARKIN*

* SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi, İSTANBUL

Corticosteroid Treatment in Acute Respiratory Failure

Key Words: Acute respiratory failure, ARDS, Sepsis, Asthma, COPD, P. carinii pneumonia Alveolar hemorrhage, Eosinophilic pneumonia, Corticosteroid treatment, Complications.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum yetmezliği, ARDS, Sepsis, Astım, KOAH, P. carinii pnömonisi, Alveoler hemoraji, Eozinofilik pnömoni, Kortikosteroid tedavi, Komplikasyonlar.

Akut-ciddi hastalıklarda kortikosteroid kullanımı uzun yıllar araştırmacıların merak konusu olmuş ve kortikosteroidlerin antiinflamatuar etkilerinden yararlanmak amacıyla birçok farklı akut hastalık tedavisinde denenmiştir. Akut solunum yetmezliği (ASY)'nde kortikosteroid tedavisi ise hem antiinflamatuar etkiden yararlanmak hem de etyolojideki hastalığa karşı bilinen olumlu etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda tüm bunlara ek olarak, akut hastalıklar, özellikle sepsis ve septik şok sırasında gelişen adrenal yetmezliği için de replasman kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Bu derlemede kortikosteroidlerin etki mekanizmaları ve farklı etyolojilere göre ASY'nin tedavisindeki yeri ve komp-

likasyonlar güncel bilgiler ışığında irdelenmiştir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım gibi sık karşılaştığımız ASY nedenlerine genişçe yer ayrılmış; nadir görülen durumlara ise kısaca değinilmiştir. Yine sıklıkla ARDS'ye neden olan ya da ARDS seyriinde ortaya çıkan bir durum olan ciddi sepsis ve septik şokta kortikosteroid tedavisi de konu başlıklarına dahil edilmiştir.

KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Kortikosteroidler kanda başlıca transkortin (kortikosteroid bağlayan globulin) ve albuminle kompleks oluşturarak taşınmakta olup, çok az bir kısmı ise serbest ve metabolik olarak ak-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Tülay YARKIN

SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, C-Blok Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi, Maltepe-İSTANBUL
e-mail: tyarkin@superonline.com

Makalenin Geliş Tarihi: 05.07.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 14.07.2003

tif formdadır. Serbest kortikosteroid molekülleri hücre membranından geçerek sitoplazmada bulunan kortikosteroid için spesifik reseptörlere (glikokortikoid reseptörü) bağlanır. Glikokortikoid reseptörü, organizmada hemen bütün hücrelerde bulunur. Sitoplazmada hormon-glikokortikoid reseptörü kompleksi ayrışır ve kortikosteroid nükleusa transloke olarak nükleustaki transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Antiinflamatuvar etkilerinin büyük bölümü işte bu etkileşime bağlı olarak ortaya çıkmakta, bir bölümü de direkt hücresel etki yoluyla oluşmaktadır (Tablo 1)^[1]. Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra β_2 -adrenerjik reseptör sayısını ve sensitizasyonunu artırması ve mukus hipersekresyonunu azaltması nedeniyle hava yolu hastalıklarının tedavisinde önem taşımaktadır.

Kortizol; sağlıklı, stres altında olmayan insanlarda pituitier glanddan salgılanan kortikotropinin etkisiyle adrenal korteksten diüurnal olarak salgılanmakta ve günlük üretim 8-13 mg olup, yoğun stres altında 10 kattan fazla artmaktadır (225-440 mg/g)^[2]. Bu artış, akut inflamatuvar olayı baskılamaya yöneliktir. Yaygın olarak kullanılan ekzojen kortikosteroid formları ve eşdeğer dozlar Tablo 2'de belirtilmiştir. Kortizolün sentetik eşdeğeri olan hidrokortizon, fizyolojik replasman tedavisinde tercih edilmektedir. Prednizon, metabolik olarak inaktif formdadır ve aktif hale geçebilmesi için karaciğerde hidroksilasyona uğraması gerekmektedir. Deksametazon, mineralokortikoid aktivitesinin olmaması veya ihmal edilebilir düzeyde olması nedeniyle beyin ödemi gibi su ve tuz retansiyonu istenmeyen durumlarda uygulanmaktadır. Metilprednizolon, akciğere daha iyi penetre olması ve daha uzun süre akciğer dokusunda kalması nedeniyle akciğer hastalıklarında tercih edilen kortikosteroid preparatıdır. İnsanlarda bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı içine glikokortikoid penetrasyonunu ilk kez sorgulayan Braude ve Rebeck, ilk çalışmalarında BAL'daki kortizol konsantrasyonunun plazma konsantrasyonu ile eşdeğer olduğunu, daha sonra ise bronkoalveoler aralığa metilprednizolonun prednizondan daha iyi penetre olduğunu bildirmişlerdir^[3,4]. Prednizonun inaktif bir ön ilaç olduğuna ve vücutta aktif form olan prednizolona dönüştüğüne dikkat çeken Vichyanond ve arkadaşları ise çalışmalarını iki aktif form olan prednizolon ve metilprednizolonla yapmışlar ve sürekli intravenöz

(IV) infüzyon ile metilprednizolonun prednizondan daha iyi penetre olduğunu göstermişlerdir^[5]. Aynı araştırmacılar daha sonra, tavşanlarda bu iki aktif ilacın aynı hızla akciğer dokusunda dağılıyor olmakla birlikte metilprednizolonun klerensinin daha yavaş olması nedeniyle akciğer dokusundaki konsantrasyonunun daha uzun süreli olduğunu bildirmişlerdir^[6].

FARKLI ETYOLOJİLERE GÖRE ASY'DE KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Ciddi Sepsis/Septik Şok

Sepsis, ciddi infeksiyonlar sırasında oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır^[7]. Aslında bir savunma mekanizması olarak ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt, kontrol altına alınmadığı takdirde organ disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Ciddi sepsis ve septik şok, kontrol edilemeyen aşırı bir inflamatuvar yanıt ile karakterlidir. Ciddi sepsiste kortikosteroid tedavi, 24 saatten kısa süreli ve yüksek doz olarak rutin pratikte, yararı net olarak bilinmemekle birlikte uzun yıllar uygulanmıştır. Ancak yapılan randomize, kontrollü çalışmaları değerlendiren iki meta-analiz ile kısa süreli yüksek doz kortikosteroid tedavinin sepsiste yararlı olmadığı, hatta komplikasyon ve mortalite oranını arttırdığı gösterilmiştir^[8,9]. Son yıllarda sepsiste adrenal yetmezliğin fizyolojik bir komponent olarak tanımlanması ile birlikte kortikosteroid tedavi, bu kez düşük doz ve daha uzun süreli uygulama ile yeniden gündeme gelmiştir^[10-12]. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar düşük doz (100-200 mg/gün) hidrokortizon tedavinin beş-yedi günlük uygulaması ile şoktan çıkışın daha kısa sürede gerçekleştiğini, buna bağlı olarak vazopressör tedavinin daha erken kesildiğini ve mortalitenin azaldığını göstermiştir^[13-15]. Bollaert ve arkadaşları bu düzelmelerin adrenal yetmezlik ile ilgili olmadığını ileri sürerken; Annane ve arkadaşları sadece adrenal yetmezliği olanlarda kortikosteroid tedavinin yararlı olduğunu, adrenal yetmezliği olmayanlarda vazopressör tedavi kesilme süresi ve mortalite açısından, kortikosteroid tedavi ile plasebo arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir^[13,15].

Kritik hastalarda adrenal yetmezlik sıklığı < %3 olmakla birlikte sepsis ve ARDS hastalarında %16-55, septik şokta ise %39.4-66.7 gibi

Tablo 1. Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları ve ortaya çıkan sonuçlar*.

| Etki | Mekanizma | Sonuç |
|--|---|---|
| Sitokin transkripsiyonunun inhibisyonu | AP-1 ¹ ve NF-κB ² ile etkileşim | IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF oluşumunun önlenmesi |
| Sitokin kodlanmasının azaltılması | Kodlayıcı mRNA yıkımını artırarak | IL-1β ve GM-CSF'de azalma |
| Nitrik oksit sentaz (NOS) oluşumunun inhibisyonu | NOS oluşumunu regüle eden önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB üzerine etki ile | NO üretiminde azalma |
| Siklooksijenaz (COX-2) için gen kodlanmasının inhibisyonu | NF-κB aktivasyonunu engelleyerek | Prostaglandin ve lökotrien oluşumunda azalma |
| İnflamatuvar hücelere AP-1 bağlanmasının inhibisyonu | Platelet aktive edici faktörü (PAF) inhibe ederek | İnflamatuvar ürünlerin açığa çıkmasının önlenmesi |
| Endotelin-1 sentezinin inhibisyonu | Akciğer ve hava yolu epitel hücrelerine etki ile | Endotelin-1 oluşumunun önlenmesi |
| IL-1 yüzey reseptörünün inhibisyonu | | IL-1'in fonksiyonel aktivitesinde azalma |
| β ₂ -reseptör gen transkripsiyonunun arttırılması | | β ₂ -adrenerjik reseptör desensitizasyonunun önlenmesi ve reseptör sayısında artış |
| ICAM-1 ³ ve E-selektin gen transkripsiyonunun inhibisyonu | NF-κB aktivasyonunu engelleyerek | ICAM-1 ve E-selektin aktivasyonunda azalma |
| SLPI ⁴ sentezinin arttırılması | Hava yolu epiteline etki ile | Antiproteaz etki oluşumu |
| Dolaşan nötrofil sayısının arttırılması | Nötrofilin damar duvarına yapışmasını önleyerek ve kemik iliği uyarısı ile | |
| Lizozomal enzimlerin salınımının inhibisyonu | Lizozom stabilizasyonu ile | Nötrofillerin kemotaksis ve diğer inflamatuvar fonksiyonlarının önlenmesi |
| Diğer hücresele etkileri | Dolaşımdaki mononükleer hücrelerin, eozinofil ve bazofillerin azalması, Makrofajlardan IL-1 ve TNF-α salınımının inhibisyonu, Eozinofillerden mediatör salınımının direkt olarak inhibisyonu, T-lenfositlerden salınan birçok sitokinin inhibisyonu, Direkt antipermeabilite etki ve vazoaaktif ve proinflamatuvar mediatörlerin hücresele kaynağının azaltılması | Kapiller sızıntısının azalması |

¹ Transkripsiyon faktörünü aktive eden protein; ² Nükleer faktör-κB; ³ İnterselüler adezyon molekülü-1; ⁴ Sekretuar lökosit proteaz inhibitörü.

* 1 nolu kaynaktan özetlenmiştir. Ayrıntılı kaynaklara ilgili literatürden ulaşılabilir.

Tablo 2. Ekzojen olarak uygulanan kortikosteroid formları ve eşdeğer dozları.

| | Eşdeğer doz (mg) | Glikokortikoid etkinlik | Mineralokortikoid etkinlik | Plazma yarı ömrü (dakika) |
|------------------|------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Hidrokortizon | 25.0 | 1 | 1 | 80-115 |
| Prednizon | 5.0 | 4 | 0.8 | 160 |
| Prednizolon | 5.0 | | 0.8 | 115-250 |
| Metilprednizolon | 4.0 | 5 | 0.5 | 80-180 |
| Deksametazon | 0.75 | 25 | 0 | 110-120 |

yüksek oranlardadır^[2]. Sepsiste kortizol sentezi çeşitli nedenlerle bozulabilir (Tablo 3); ayrıca kortizol sentezi yüksek düzeyde olsa bile periferik glikokortikoid reseptörü direnci nedeniyle inflamatuvar yanıt kontrol edilememektedir ki bu durum “göreceli adrenal yetmezliği” olarak tanımlanmaktadır. Adrenal yetmezliğin kliniği ve tanısı yakın zamanda yayınlanan bir derleme ile ayrıntılı olarak irdelenmiştir^[16]. Özetle; kritik hastada klinik ve laboratuvar bulgular çok spesifik olmadığından, tanı için, rastgele ölçülen serum kortizol düzeyleri ve kortikotropin uyarı testi önerilmektedir. Kortizol düzeyi minimal eşik değer olan 15 µg/dL'nin altında bulunduğu adrenal yetmezlik olasılığı çok yüksektir ve replasman tedavisi başlanmalıdır. Düzey 34 µg/dL'nin üzerinde ise adrenal yetmezlik olasılığı düşüktür; 15-34 µg/dL arasında ise kortikotropin uyarı testi yapılması gerekmektedir. Septik şokta adrenal yetmezliği yaygın görüldüğü için tanısız testle birlikte sonuç beklenmeden tedaviye de başlanmalı ve sonuçlar adrenal yetmezliğini desteklemiyorsa tedavi hemen kesilmelidir. Tedavide altı saat ara ile 50 mg IV hidrokortizonun yedi gün süre ile uygulanması önerilmektedir^[16].

ARDS

ARDS'nin standart tedavi ilkeleri oksijenasyonu sağlayabilecek bir ventilasyon stratejisi ile birlikte mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarından kaçınılması, etyolojiye yönelik tedavi, pozisyonel yaklaşım, sıvı ve beslenme desteği şeklinde özetlenebilir^[17]. Erken dönemde veya ARDS gelişimini önlemek amacıyla septik şoktaki hastalara kısa süreli olarak uygulanan yüksek doz kortikosteroidlerin yararlı olmadığı, hatta enfeksiyon riskini ve mortaliteyi artırır-

dığı birçok çalışma ile gösterilmiştir^[18-22]. Bu çalışmalarda altı saat arayla 30 mg/kg gibi çok yüksek bir dozda metilprednizolonun 24-72 saat süre ile uygulandığı dikkati çekmektedir. Deneysel çalışmalarda da erken steroid uygulamasının kollajen birikiminde artış ve akciğer hasarında progresyona yol açtığı bildirilmiştir^[23,24]. Erken dönemin aksine fibroproliferatif (geç) dönemde kortikosteroid tedavinin yararlı olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 4). Bu konudaki ilk yayınlar daha çok olgu serileri şeklinde olup ümit verici sonuçlar içermektedir^[25-30]. Randomize, plasebo kontrollü tek çalışmada da Meduri ve arkadaşları, hastaların 16'sına metilprednizolon; sekizine ise plasebo uygulayarak metilprednizolon grubunda on gün içinde akciğer hasarlanma skoru (LIS) ve multiorgan yetmezliği skoru (MODS)'nda anlamlı düzelme ve mortalitede azalma olduğunu kaydetmişlerdir^[31]. Bu çalışmada metilprednizolon tedavisi başlamadan önce bilateral BAL yapılarak enfeksiyon varlığı ekarte edilmiş, tedavi sırasında da gelişmiş olabilecek pnömoninin erken tanısı için aynı işlem haftada bir tekrarlanmıştır. ARDS'de uzun süreli metilprednizolon tedavisi ile hem sistemik inflamasyonun gerilediği hem de periferik glikokortikoid reseptörü direncinin düzeldiği de aynı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir^[32].

Fibroproliferasyon, doku hasarına karşı sterotipik bir reaksiyon olup, hasarlanmış epitel hücreleri yerine mezenkimal hücrelerin geçmesi; alveoler boşlukta ve intraasiner damarların duvarında konnektif doku ürünlerinin birikmesi ile karakterlidir. Bu durum, ARDS başlangıcından sonraki yedi gün içinde başlar ve iki-üçüncü haftalarda progresif olarak de-

Tablo 3. Adrenal korteksten kortizol sentezini bozan faktörler^[16].

| | |
|-------------------------------|---|
| İlaçlar | Etomidate (anestetik), ketokonazol, rifampin, fenitoin |
| Adrenal hemoraji | Septisemi ile birlikte bulunan koagülopati, adrenal dokusunun inflamasyon veya tümör dokusu ile destrüksiyonu sonucu |
| Sepsis | Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler kortizol sentezini bozabildiği gibi doku spesifik kortikosteroid direncini de arttırabilir |
| Ekzojen kortikosteroid tedavi | Hidrokortizon 30 mg/g veya eşdeğeri ile üç haftadan uzun süreli tedavide HPA aksının inhibisyonu sonucu adrenal atrofi gelişebilir. Medroksiprogesteron ve megestrol asetat da benzer bir süpresyon yapabilir |
| HIV enfeksiyonu | Adrenal enfeksiyonları, kazanılmış doku spesifik kortikosteroid direnci, kullanılan ilaçlar (rifampin, ketokonazol, megestrol asetat..) nedeniyle daha sık ortaya çıkar |

Tablo 4. ARDS'nin geç döneminde steroid tedavi uygulama sonuçları^[26-31].

| Yazar (yıl) | Hasta sayısı | Çalışma şekli* | Metilprednizolon dozu | Süre | Sonuç |
|---------------|--------------|----------------|---|------------------------------------|---|
| Meduri (1991) | 9 | P | 2 mg/kg bolus, 2-3 mg/kg/gün | Ortalama 36 gün | LIS'da ↓, PaO ₂ /FiO ₂ ↑, sağkalım %75 |
| Meduri (1994) | 25 | P | 200 mg bolus, 2-3 mg/kg/gün | | LIS'da ↓, PaO ₂ /FiO ₂ ↑ |
| Biffi (1995) | 6 | P | 1-2 mg/kg (6 saat arayla) | | LIS'da ↓, PaO ₂ /FiO ₂ ↑, sağkalım %83 |
| Meduri (1995) | 9 | P | 200 mg bolus, 2-3 mg/kg/g | 6 hafta (ortalama) | Plazma ve BAL'da inflamatuvar sitokin ↓ |
| Hooper (1996) | 26 | P | 125-250 mg x 4 (3-4 gün) | 3 günde bir %50 azaltarak | Sağkalım %81 |
| Meduri (1998) | 24 | P R K | 2 mg/kg bolus, 0.5 mg/kg x 4 (7 gün) | Haftalık doz azaltma ile 32 gün | LIS ve MODS'da düzeltme, mortalitede azalma |

* P: Prospektif, R: Randomize, K: Kontrollü.

LIS: Akciğer hasarlanma skoru, MODS: Multiorgan yetmezlik skoru, MP: Metilprednizolon.

vam eder^[33]. Bu evrede fibroblast aktivitesini gösteren prokollajen aminoterminal propeptid tip I ve tip III'te artış olduğu ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[34,35]. Metilprednizolon tedavisi ile bu propeptid düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın fizyolojik parametrelerdeki düzelme ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir^[35].

Fibroproliferatif dönemin genel olarak semptomlar başladıktan sonraki bir hafta içinde başladığı belirtilmekle birlikte, ARDS'nin üç ayrı evresinin (eksüdatif, proliferatif, fibrotik) arasında kesin sınırlar bulunmamakta ve patolojik bulgular birarada olabilmektedir^[36]. Bu nedenle son iki dönem fibroproliferatif evre olarak anılmakta ve gerçekte ne zaman başladığı kesin olarak bilinmemektedir. Geç dönem kortikosteroid tedavi ile ilgili tüm çalışmalarda bu dönemin 72. saatten sonra başladığı kabul edilmiştir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada, fibroproliferatif yanıtın çok daha erken dönemde, 24. saatten itibaren başladığı ileri sürülmektedir^[37]. Bu bulgu, kortikosteroid tedavinin de daha erken başlayabileceğini düşündürmektedir.

Uluslararası uzlaşma konferansında ARDS'de kortikosteroid tedavi yaklaşımı temkinli olarak ele alınmış ve tek randomize kontrollü çalışmanın da az sayıda hasta ile yapılmış olması nedeniyle standart tedaviye dahil edilmemiş; sadece yağ embolizmi, *Pneumocystis carinii* pnömonisi gibi ARDS varyantı olarak kabul

edilen durumlar için önerilmiştir^[38]. Meduri'nin çalışması, hasta sayısının azlığı ve yöntem açısından eleştirilmiş olsa da ARDS tedavisi için ümit verici bulunmaktadır^[39].

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde rezolüsyon göstermeyen ARDS'de, infeksiyon varlığı ekarte edilerek, kortikosteroid tedavi başlanması mantıklı gibi görünmektedir. Bu karar bugün için hastayı izleyen hekime bırakılmaktadır. Biz de noninvaziv mekanik ventilasyon (MV) ve antibiyotik tedavi ile kısmen düzelen ancak oda havasında hipoksemisi devam eden ve radyolojik olarak rezolüsyon göstermeyen bir olgumuzda ARDS tanısından 25 gün sonra uyguladığımız metilprednizolon tedavi ile hipoksemisinin hızla düzeldiğini ve bir aylık tedavi sonunda radyolojik olarak tama yakın rezolüsyon sağlandığını gözlemledik^[40].

KOAH

KOAH akut atağında kısa süreli sistemik steroid kullanımının spirometre bulgularını düzelttiği, hastaneye yatış süresi ve tekrar yatış oranını azalttığı, prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir^[41-44]. Bu çalışmalarda kullanılan doz, süre ve izlem süresinin büyük farklılıklar gösterdiğine dikkat çeken Sayiner ve arkadaşları prospektif, randomize bir çalışma yaparak üç günlük ve on günlük tedaviyi karşılaştırmışlar; her iki grupta da semptom skoru, FEV₁ ve PaO₂'de anlamlı düzelme olmakla birlikte on günlük te-

davi grubunda düzelmenin daha fazla olduğunu ve ayrıca bu grupta FVC'nin de düzelmeye gösterdiğini bildirmişlerdir^[45]. Yazarlar, on günlük tedavi grubunda düzelmenin üçüncü günden sonra da devam ettiğini, üç günlük tedavi grubunda ise üçüncü gün ile onuncu gün arasında bir fark olmadığını belirtmişlerdir^[45]. Niewoehner ve arkadaşlarının yaptığı ve 271 hasta sayısı ile en büyük çalışma olan çalışmada hastalar üç gruba ayrılarak plasebo, iki haftalık ve sekiz haftalık kortikosteroid tedavi süreleri karşılaştırılmış olup; kortikosteroid tedavi gruplarında plaseboya göre anlamlı düzelmeler olmakla birlikte sekiz haftalık tedavinin iki haftalık tedaviden daha etkili olmadığı, üstelik bu grupta ciddi infeksiyon oranında artma eğilimi olduğu gösterilmiştir^[44]. Bu çalışmalar, kortikosteroidlerin maksimum yararının akut atağın ilk günlerinde gerçekleştiğini düşündürmektedir. KOAH akut atağında sistemik steroid tedavisinin yararlarını gösteren ve "Kanıt A" kategorisinde olan bu çalışmalara karşın uluslararası uzlaşma raporlarında fikir ayrılıkları göze çarpmaktadır. "European Respiratory Society (ERS)" akut atakta sistemik steroid tedavisi başlangıçta önerirken, "American Thoracic Society (ATS)" başlangıç tedavisinin etkisiz kalması durumunda önermekte, "British Thoracic Society (BTS)" ise steroide yanıt veren grupta hemen, diğerlerinde ise ilk tedavinin etkisiz kalması durumunda önermektedir^[46]. Toraks Derneği KOAH tanı ve tedavi rehberinde ise ağır bir KOAH akut atağında oral veya IV olarak 0.5-1 mg/kg/gün dozda prednizon (veya eşdeğeri) ile başlanması; tedavinin oral formda azalan dozlarda sürdürülerek 10. günde kesilmesi önerilmektedir^[47]. KOAH'a karşı küresel girişim (GOLD) raporunda da akut atakta sistemik steroidlerin yararlı olduğu kabul edilmiş; ancak uygulama dozu konusunda yeterli kanıt olmaması nedeniyle orta derecede bir dozun (30-40 mg/gün, prednizon veya eşdeğeri) 10-14 gün sürdürülmesinin, etkinlik ve güvenilirlik açısından mantıklı bulunduğu belirtilmiştir^[48].

Bu çalışmaların ve önerilerin tümü KOAH akut atağının evde veya hastanede tedavisi ile ilgilidir ve ne yazık ki MV desteği gerektiren akut atağın kontrol altına alınmasında steroidlerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Rubini ve arkadaşları, mekanik ventilatör uygulanan sekiz

hastada IV metilprednizolonun (0.8 mg/kg) akut etkisini araştırmışlar ve uygulamadan 90 dakika sonra inspiratuar hava yolu rezistansında anlamlı azalma ve dinamik hiperinflasyonda %16'lık bir azalma olduğunu bildirmişlerdir^[49]. Yazarlar sistemik steroidin akut etkisinin inflamatuvar hava yolu sekresyonlarını azaltmak yolu ile hava yolu çapını arttırmak olduğunu öne sürmüşlerdir. Nava ve arkadaşları da ventilatöre bağımlı (ev ventilatörü kullanan) stabil KOAH hastalarında yüksek doz inhaler steroid (2000 µg/g, flutikazon propionat) ile beş günlük tedavi sonrası plaseboya göre solunum mekaniklerinde (PEEPi, Rmax, Rmin) anlamlı düzelmeler olduğunu kaydetmişlerdir^[50]. Bu iki çalışmada esasen kortikosteroidlerin etki mekanizmalarını araştırmaya yönelik olup, mekanik ventilatör gerektiren KOAH'lılardaki klinik sonuçlarla ilgili yeterli bilgi vermemektedir. Bu grup hastalarda kortikosteroid tedavi özellikle miyopati komplikasyonu açısından dikkatle yapılmalı ve birlikte nöromusküler bloker kullanımından kaçınılmalıdır^[51]. Biz yoğun bakım ünitemizde invaziv MV uyguladığımız KOAH'lılarda nöromusküler blokaj yapmaksızın genel olarak 12 saat arayla 40 mg IV metilprednizolon ile tedaviye başlanarak ve üç günde bir doz azaltmak suretiyle 10-14 günlük bir tedavi uygulamaktayız. Büyük çoğunluğu (%67) KOAH'lı olan ilk 54 olgumuzda ortalama MV uygulama süremiz altı gün (sağ kalan olgularda 4.5 gün) olup; bu sonuç, bu düzeydeki metilprednizolon dozlarının en azından mekanik ventilatörden ayırma güçlüğü yaratmadığını düşündürmektedir^[52]. Bu grup hastalarda kortikosteroid tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Status Astmatikus

Astım atakları, kolayca kontrol altına alınabilen ataklardan antiastmatik tedaviye dirençli, hayatı tehdit eden düzeydeki ataklara kadar değişen bir spektrumdadır. Status astmatikus; yoğun medikal tedaviye dirençli, ASY'ye yol açan astım atağı olarak tanımlanmaktadır^[53]. Solunum yetmezliğine yol açan astım atakları iki tiptir: Akut ciddi astım; akut asfiksik astım^[53]. Akut ciddi astım genellikle kadınlarda olup, atak öncesi solunum fonksiyonlarında orta veya ağır derecede bir bozulma vardır. Atak semptomları, günler-haftalar için-

de gelişir ve tedaviye yanıt yavaştır. Akut astım ise daha çok genç erkeklerde ortaya çıkar, atak öncesi solunum fonksiyonları normaldir veya hafif derecede fonksiyon bozukluğu vardır. Atak semptomları dakikalar-saatler içinde ortaya çıkıp hızla solunum yetmezliğine yol açmakla birlikte; yoğun, enerjik bir şekilde yapılan bronkodilatör tedaviye hızla yanıt verebilir^[53]. Akut astım atağı tedavisinde sistemik steroid uygulamak için en iyi zamanlama hasta statusa girmeden önce olmalıdır. 1960-1970'li yıllarda astım ölümlerinin başlıca nedenleri arasında; astımın kontrol altına alınamamış olması, bronkodilatörlerin kontrolsüz kullanımı, hastaneye geç ulaştırılması ve sistemik steroidlerin yetersiz kullanımı sayılmaktadır^[54]. Günümüzde de akut astım atağında sistemik kortikosteroid kullanılmasında yetersiz kalındığı dikkati çekmektedir^[55,56]. Fransa'da yapılan çalışmada hayatı tehdit eden atakların %32'sinde, ciddi astım ataklarının ise %49'unda sistemik kortikosteroid kullanılmadığı, buna karşılık hafif-orta atakların yaklaşık yarısında sistemik kortikosteroid uygulandığı anlaşılmıştır^[56]. Bu bulgu, hekimlerin yan etki nedeniyle kortikosteroid kullanmaktan çekinmelerinden çok, atağın ciddiyetini yeterince değerlendiremediklerini düşündürmektedir. Atak ciddiyeti klinik bulgularla

birlikte, "peak-flowmetre (PEF)" ve arter kan gazı ölçümü ile değerlendirilmeli, başlangıçtaki tedaviye yanıt da yine bu parametrelerle izlenmeli; şiddetli astım atağı ve hayatı tehdit edici atak özellikleri dikkatle aranmalıdır (Tablo 5)^[57]. Başlangıçta yapılan değerlendirmeden sonra tedavinin ilk bir saati içinde hasta yakından izlenmeli ve atak ciddiyetinde oluşabilecek bir değişiklik hemen fark edilmelidir. Bazı bulgular gelişmekte olan solunum yetmezliğinin habercisi olabilir. Örneğin; başlangıçta hipokapnik olan bir hastanın bir saat içinde normokapnik hale gelmesi, solunum kas yorgunluğuna bağlı bir hipoventilasyonu veya başlangıç oskültasyonunda ronküsler duyulduğu halde sonrasında sessiz akciğer haline dönüşmesi atak ciddiyetinin arttığını ve uygulanan bronkodilatör tedaviye yanıt alınmadığını düşündürmelidir.

Araştırmalara göre, akut astım atağında inhaler β_2 -agonistlere yanıt paterni iki tipdir^[58,59]:

1. İyi yanıt paterni: Hastaların %70'i bu gruba girer ve büyük bir kısmı bir saat içinde düzelir. Sistemik kortikosteroid tedavi genellikle gerekmez.

2. Kötü yanıt paterni: Kalan %30'luk grubu temsil eder. Daha ciddi bir durum söz konusu

Tablo 5. Ağır astım ataklarında klinik ve fizyolojik özellikler^[57].

| | Şiddetli atak | Hayatı tehdit edici atak |
|--|---|--|
| Dispne | Dinlenirken vardır. Hasta dik oturmak zorundadır | |
| Konuşma | Kelimelerle | Konuşamaz |
| Genel durum | Genellikle huzursuz | İrrite, konfüzyona eğilimli |
| Solunum hızı | Genellikle > 30/dakika | |
| Solunum tipi | Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, suprasternal çekilmeler genellikle var | Toraks ve abdomen zıt hareket eder (paradoksal solunum). |
| Oskültasyon bulgusu (ronküs), "wheezing" | Genellikle yaygın, uzaktan duyulabilir; inspirasyon ve ekspirasyon boyunca vardır | "Wheezing" kaybolur; sessiz toraks gelişir |
| Nabız | > 120/dakika | Bradikardi |
| Pulsus paradoksus | Genellikle var (> 25 mmHg) | Olmaması solunum kas yorgunluğunu gösterir |
| PEF (beklenen değere göre) | < %50 | |
| PaO ₂ | < 60 mmHg | Akut solunumsal asidoz bulguları vardır |
| SaO ₂ | < %91 | |
| PaCO ₂ | ≥ 42 mmHg | |

olup acil servis başvurusundan önce yoğun β_2 -agonist kullanma öyküsü vardır. Başlangıçta uygulanan inhaler bronkodilatör ve oksijen tedavisine karşın bir saat içinde semptomlar kontrol altına alınamıyor, PEF'de düzelme olmuyor veya kötüleşiyorsa zaman geçirilmeden sistemik kortikosteroid başlanmalıdır^[53]. Uygulama dozu ve yolu konusu net olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda genellikle orta veya yüksek doz verilmesi dikkati çekmektedir. Bu konuda yapılan bir meta-analizde hidrokortizon için < 13 mg/kg/gün veya eşdeğer diğer kortikosteroid dozlarının subterapötik olduğu belirtilmektedir^[60]. Bu doz hidrokortizon için günde yaklaşık 800 mg, metilprednizolon için en az 160 mg olup, günlük doz altı saat aralarla bölünmüş olarak uygulanmalıdır. Yine bu meta-analize göre oral veya parenteral uygulamanın etkinlik açısından farklı olmadığı, oral alımın mümkün olduğu hastalarda oral yolun tercih edilmesi önerilmektedir. Genel olarak sistemik kortikosteroidlerin etkisinin birkaç saat içinde başladığı kabul edilmesine karşın Lin ve arkadaşları bir saat içinde yararlı etki oluşabileceğini bildirmişlerdir^[61]. Ciddi astım atağında yüksek doz inhaler kortikosteroidler bazı yazarlar tarafından önerilmekle birlikte henüz yararlı etkisi konusunda yeterli kanıt oluşmamıştır^[62-64]. Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu tarafından ciddi astım atağında; 48 saat süreyle (veya PEF beklenen değerinin %50'sine yükselene kadar) 120-180 mg/g dozda prednizolon veya eşdeğerinin gün içinde üç-dört doza bölünerek uygulanması, sonrasında PEF beklenenin %70'i oluncaya kadar 60-80 mg/g ile devam edilerek, daha sonra üç-yedi gün içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir^[57].

Alveoler Hemoraji Sendromları

Alveoler hemoraji sendromları (AHS), birçok farklı hastalığa bağlı olarak gelişen ve masif olduğunda solunum yetmezliğine yol açarak hayatı tehdit edici bir nitelik kazanan ve hızla enerjik tedavi gerektiren bir klinik tablodur. Etyolojisi ne olursa olsun kardinal belirti ve bulgular dispne, hemoptizi, hemoglobin konsantrasyonunda ani düşme ile birlikte akciğer grafisinde bilateral yama tarzında beliren infiltrasyonlardır. Hastada kısa süre içerisinde hipoksemik solunum yetmezliği gelişebilir. Her ne kadar endobronşiyal tümörler, arte-

riyovenöz malformasyonlar veya anevrizmalar, konjestif kalp yetmezliği, koagülasyon bozuklukları ve masif pulmoner tromboemboli gibi hastalıklar sırasında alveoller içinde kan birikmesi olabilse de AHS ile kastedilen immünolojik nedenlerle pulmoner mikrodolaşımın hasarlanmasına bağlı olarak alveolden kaynaklanan hemorajilerdir^[65]. Başlıca nedenleri arasında; Goodpasture sendromu, sistemik ve pulmoner vaskülitler (Wegener granülomatözisi, mikroskobik polianjiitisi..), başta sistemik lupus eritematosus (SLE) olmak üzere kollajen doku hastalıkları, kemik iliği transplantasyonu, toksik maruziyet (trimellitik anhidrid, izosiyanat..), ilaçlar (D-penicillamine, propiltiourasil..) ve idiyopatik pulmoner hemosiderozis sayılabilir. Klinik tabloya çoğu zaman böbrek bulgularının da eşlik etmesi nedeniyle bazı yazarlar tarafından pulmo-renal sendrom olarak da tanımlanmaktadır. BAL'da hemosiderinle yüklü alveoler makrofajlar bulunması tanı koydurucu olmakla birlikte etyolojik tanı için ileri tetkikler gereklidir. Etyolojiye bakılmaksızın akut hipoksemik solunum yetmezliği ile karakterli AHS'de yüksek doz kortikosteroid hayat kurtarıcıdır, ancak tedavi öncesi tanısal testler için kan alınarak ilgili laboratuvarlara gönderilmeli ve sonuç beklenmeksizin kortikosteroid tedavi başlanmalıdır^[65]. Tedavide üç gün süreyle metilprednizolon 1 g/gün dozda IV ("pulse") uygulanması önerilmektedir. Bu tedaviyle saatler içinde klinik, üç gün içinde radyolojik olarak dramatik yanıt alınır. Üç günden sonra birkaç gün 60-120 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğer doz ile devam edilir. Sonraki tedavi hastanın kliniğine göre azalan dozlarda ve oral olarak yapılabilir ve etyolojiye göre veya hemoraji kontrol altına alınamıyorsa tedaviye sitostatikler ve plazmaferezis de eklenebilir^[65].

Akut Eozinofilik Pnömoni

Genel olarak benign seyirli Loeffler sendromunun aksine daha ciddi bir form olarak tanımlanan idiyopatik akut eozinofilik pnömoni (AEP), daha önce sağlıklı olan bireylerde yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin akut olarak ortaya çıkar. Ateş, miyalji, öksürük, dispne, plöritik göğüs ağrısı ve hipoksemi ile birlikte akciğer grafisinde bilateral difüz alveolo-interstisyel infiltrasyonla karakterlidir. Periferik kanda eozinofili genellikle bulunmamakla birlikte BAL'da %25-50 gibi yüksek düzeyde eozinofili

vardır. Ayırıcı tanıda difüz pulmoner infiltrasyon yapan diğer nedenler ve özellikle paraziter, fungal ve bakteriyel infeksiyonlar dışlanmalıdır. Hastaların çoğu kortikosteroid tedaviye hızla ve dramatik yanıt verir. Önerilen başlangıç dozu altı saat arayla 60-125 mg metilprednizolon olup, iki-dört hafta süreyle 40-60 mg/gün doz ile tedavi sürdürülerek hastanın kliniğine göre azalan dozlarla birkaç hafta içinde kortikosteroid tedavi kesilir. Kortikosteroid tedavi kesildikten sonra relaps olmadığı bildirilmektedir^[66].

Kronik Eozinofilik Pnömoni

Kronik eozinofilik pnömoni, ilk kez 1969 yılında tanımlanmış olup, 30-40 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında atopi öyküsü, allerjik rinit ve nazal polip tanımlanmaktadır. Hastalık; uzun süredir var olan miyalji, ateş, öksürük, ilerleyici dispne gibi semptomlarla subakut bir prezentasyon göstermesine karşılık, eninde sonunda hipoksemik solunum yetmezliğine yol açması ve hatta bazı olgularda MV desteği gerektiren ARDS tablosu oluşturması ve kortikosteroid tedaviye dramatik yanıt vermesi nedeniyle buradaki konu başlıklarına dahil edilmiştir. AEP'den farklı olarak genellikle periferik kanda eozinofili vardır ve BAL'da da eozinofili saptanır^[66]. Radyolojik olarak bilateral, periferik yerleşimli infiltrasyonlarla karakterlidir ve lezyonlar diğer eozinofilik akciğer hastalıklarının aksine yer değiştirici nitelik göstermez. Perihiler alanların temiz olması nedeniyle "akciğer ödeminin fotografik negatifi" olarak tanımlanmaktadır^[67]. Ciddi solunum yetmezliğine yol açan olgularda bile kortikosteroid tedaviye çok iyi yanıt alınır. Genellikle 40 mg/gün dozda prednizon ile 24 saat içinde klinik ve kan eozinofilisinde düzelme, iki-üç gün içinde hipokside gerileme sağlanır. Radyolojik rezolüsyon iki-üç hafta sürebilir. Başlangıç dozunda 10-14 gün devam edilerek azalan dozlarda dört-altı haftalık kortikosteroid tedavisi önerilmekle birlikte, hastaların çoğunda kortikosteroid kesildikten sonra relaps olması nedeniyle bir-üç yıl gibi uzun süreli tedavi gerekmektedir^[66].

***Pneumocystis carinii* Pnömonisi**

P. carinii pnömonisi (PCP); etkili antibiyotik tedavi ve profilaksilerine karşın HIV pozitif ve HIV dışı nedenlerle immünsüpre hastalar-

da önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir^[68,69]. Yapılan çalışmalar HIV pozitif olgularda gelişen PCP tedavisinde antibiyotiklere ek olarak kortikosteroid uygulanmasının solunum yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir^[70-72]. HIV dışı nedenlerle immünsüpre PCP olgularında yeterli veri olmamasına karşın bu grup hastalarda da özellikle solunum yetmezliği varlığında kortikosteroid uygulanabileceği belirtilmektedir^[1,73]. Maksimum yarar için PCP tanısının ilk 24-72. saatleri içinde kortikosteroid tedavi başlanmalıdır. İlk beş gün günde iki kez 40 mg prednizon, 6-10. günlerde 40 mg/gün ve 11-21. günlerde de 20 mg/gün dozlarla devam edilmesi önerilmektedir^[74].

AKUT YAN ETKİ ve KOMPLİKASYONLAR

Kronik kullanımın aksine kısa süreli, yüksek doz kortikosteroidlere bağlı yan etki gelişimi daha az görülmektedir. Bununla birlikte oral veya özefageal kandidiyazis, orta derecede hiperglisemi, hipertansiyon gibi kolayca kontrol altına alınabilecek yan etkilerin yanı sıra steroid tedavinin kesilmesini gerektirecek akut psikoz gibi önemli komplikasyonların da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır^[44,45,75]. Akut mani, psikoz, depresyon ve deliryum gibi nöropsikiyatrik komplikasyonlar genellikle 60-80 mg/gün veya daha yüksek dozlarda ortaya çıkmakta olup, tedavide fenotiazinler tercih edilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavi edilen ve özellikle MV uygulanan hastalarda en korkulan yan etkiler akut miyopati ve ciddi infeksiyonlar olarak sayılabilir. Tek başına kortikosteroid kullanımı ile akut miyopati gelişmesi literatürde olgu sunumları veya olgu serileri şeklinde karşımıza çıkarken, kortikosteroid tedavi ile birlikte paralitik ajan verilenlerde akut miyopati sıklığının arttığı, hatta akut kuadripleji oluşturduğu görülmektedir^[51,76-80]. Bu durum, zaten solunum kas güçsüzlüğü olan ve sıklıkla yardımcı solunum kaslarını kullanması gereken KOAH ve astımlı olgularda sorun oluşturmaktadır. Ventilatörden ayırma güçlüğü ve hatta ventilatör bağımlılığına yol açan bu komplikasyon, özellikle bu grup hastalara paralitik ajan verilmemesi, zorunlu durumlarda ise kısa süreli (24 saatten az) paralizisi uygulanması ile önlenbilir. Bir çalışmada miyopati insidansının paralizisi süresi ile ilişkili olduğu ve ayrıca önceden düşünüldüğü gibi sadece steroid yapıda olan nöromusküler blokerlerle (pan-

kuronyum, vekuronyum) değil, steroid yapıda olmayan (atrakuryum) ajanlarla da miyopati gelişebildiği bildirilmiştir^[81]. Miyopati tanısı için klinik bulguların yanı sıra kreatinin kinaz yüksekliği, elektrodagnostik testler, kas ve sinir biyopsileri yardımcı olabilir.

Çok yüksek dozlarda kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımı ile enfeksiyona eğilimin arttığı bilinmektedir. Ancak orta-yüksek dozlarda enfeksiyon gelişimi genel olarak uzun süreli kullanımla birlikte olmaktadır^[44]. Yine de kortikosteroid tedavi uygulanan bütün hastalar enfeksiyon açısından yakından izlenmelidir.

Kortikosteroid tedavinin ciddi bir komplikasyonu olarak düşünülen gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının da artık beklendiği kadar sık gelişmediği düşünülmektedir^[1,82]. Renal transplant hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada yüksek doz metilprednizolon uygulanan hastalarda endoskopik olarak antral mukoza, gastrik korpus ve duodenumda akut bir değişiklik gelişmediği bildirilmiştir^[83]. Ancak bu hastaların tümünde kortikosteroid tedaviye ek olarak antiasit ve H₂ reseptör blokleri kullanılmış olduğunu da belirtmek gerekir. Şu halde GİS kanama komplikasyonunun mide koruyucu yaklaşımla önlenemediğini belirtebiliriz.

Sonuç olarak; ASY'de kortikosteroid tedavisi etyolojideki hastalığa göre değişen doz, süre ve uygulama yolu ile yapılmaktadır. Tedavi; etki ve yan etkilerin yakından monitörizasyonu ile kontrollü olarak uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1079-1100.
- MacLaren R, Jung R. Stress dose corticosteroid therapy for sepsis and acute lung injury or acute respiratory distress syndrome in critically ill adults. *Pharmacotherapy* 2002;22:1140-56.
- Braude AC, Rebeck AS. Pulmonary disposition of cortisol. *Ann Intern Med* 1982;97:59-60.
- Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;2:995-7.
- Vichyanond P, Irvin CG, Larsen GL, Szeffler SJ, Hill MR. Penetration of corticosteroids into the lung: Evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:867-73.
- Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone: A pharmacokinetic analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:586-92.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
- 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;23:1430-9.
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
- Aygen B, İnan M, Doğanay M, Kelestimur F. Adrenal function in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:182-6.
- Anane 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.
- 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.
- 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.
- Anane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
- Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001;120:1347-67.
- Lucas CE, Ledgerwood AM. Pulmonary response of massive steroids in seriously injured patients. *Ann Surg* 1981;194:256-61.
- Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985;120:536-40.
- Luce JM, Montgomery B, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-8.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-6.
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.

23. Jones RL, King EG. The effects of methylprednisolone on oxygenation in experimental hypoxemic respiratory failure. *J Trauma* 1975;15:297-303.
24. Hesterberg TW, Last JA. Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats-prevention of increased rates of collagen synthesis by methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:47-52.
25. Hooper RG, Kearn RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* 1990;97:138-43.
26. Hooper RG, Kearn RA. Established adult respiratory distress syndrome successfully treated with corticosteroids. *South Med J* 1996;89:359-64.
27. Biffi WL, Moore FA, Moore EE, et al. Are corticosteroid salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 1995;170:591-6.
28. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS: Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52.
29. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994;105:1516-27.
30. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 1995;108:1315-25.
31. Meduri GU, Headley S, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
32. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: Evidence for inadequate glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:983-91.
33. Meduri GU. The role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: Pathophysiologic correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J* 1996;9:2650-70.
34. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk of death. *Ann Intern Med* 1995;122:17-23.
35. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1432-41.
36. Bellingan GJ. The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540-6.
37. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1783-8.
38. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998;24:378-98.
39. Brun-Buisson C, Brochard L. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome: Better late than never?
40. Yarkın T, Karakurt Z, Altınöz H, Keser B. Olgu sunumu: Uygun antibiyoterapi, BiPAP tedavisi ve geç dönemde kortikoterapi ile tama yakın rezole olan ARDS olgusu. *Toraks Dergisi* 2003;4(Ek 1):107.
41. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisolone in outpatients with acute COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
42. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996;14:139-43.
43. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
44. Niewohner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
45. Sayınar A, Aytemur ZA, Cirit M, Ünsal İ. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:726-30.
46. Ferguson GT. Recommendations for the management of COPD. *Chest* 2000;117:23-8.
47. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 2):20-1.
48. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
49. Rubini F, Rampulla C, Nava S. Acute effects of corticosteroids on respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction and acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:306-10.
50. Nava S, Compagnoni ML. Controlled short-term trial of fluticasone propionate in ventilator dependent patients with COPD. *Chest* 2000;118:990-9.
51. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, Cox J, Chevrolet JC. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide: Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest* 1994;106:210-20.
52. Yarkın T, Karakurt Z, Altınöz H. Akut solunum yetmezliğinde invazif mekanik ventilasyon. *Toraks Dergisi* 2003;4(Ek 1):142.
53. Levy BD, Kitch B, Fanta CH. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1998;24:105-17.

54. Strunk RC. Death due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:550-2.
55. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo Jr CA, on behalf of the Multicenter Airway Research Collaboration (MARC) investigators. Sudden-onset asthma exacerbations: Clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J* 2000;15:266-73.
56. Salmeron S, Liard D, Muir JF, Neukirch F, Ellrodt A, for the Asthme-Urgences (ASUR) study group. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: A prospective study. *Lancet* 2001;358:629-35.
57. Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu. Ulusal astım tanımı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 1):4-31.
58. Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L, McFadden ER Jr. Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:454-8.
59. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest* 1998;113:593-8.
60. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: An evidence-based evaluation. *Chest* 1999;116:285-95.
61. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: A randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999;33:487-94.
62. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
63. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122:1208-13.
64. Lim TK. Corticosteroids in the emergency treatment of acute severe asthma. *Chest* 2000;117:1526-7.
65. Lynch JP, Leatherman JW. Alveolar hemorrhage syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998:1193-210.
66. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998:1133-150.
67. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: The photographic negative of pulmonary edema. *Am J Roentgenol* 1977;128:1-13.
68. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: Comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest* 2000;118:704-11.
69. Curtis JR, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements of outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:393-8.
70. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990;323:144-50.
71. Bozette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1451-7.
72. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, et al. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990;113:14-20.
73. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998;113:1215-24.
74. National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia: Consensus statement on the use of corticosteroids for Pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1500-4.
75. Vanelle JM, Aubin F, Michel F. Psychiatric complications of corticotherapy. *Rev Prat* 1990;40:556-8.
76. MacFarlane IA, Resenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus [letter]. *Lancet* 1977;2:615.
77. Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:460-3.
78. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangouisse M, Deltombe T. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997;20:1371-80.
79. Behbehani NA, Al-Mane F, D'yachkova Y, Pare P, Fitzgerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: The role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 1999;115:1627-31.
80. Larsson L, Li X, Edström L, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: Mechanisms and the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000;28:34-45.
81. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, et al. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1686-90.
82. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: A critical review. *Chest* 1997;111:732-43.
83. Paimela H, Hockerstedt K, von Numers H, Ahonen J. Short-term high-dose corticosteroids and gastroduodenal mucosa. A prospective clinical study on renal transplant recipients. *Transpl Int* 1990;3:62-5.