

## Sepsis Fizyopatolojisi ve Alternatif Tedaviler

### Sepsiste Kortikosteroidlerin Yeri

Onur URAL\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Sepsis ve septik şok yoğun bakım hastalarında mortalitenin en önemli nedenidir. Destekleyici tedavilerdeki ilerlemelere rağmen septik şokta mortalite %50'den fazladır. Patogenezi tam olarak açıklanamamakla beraber sepsis, inflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan, yaygın endotel inflamasyondur<sup>[1]</sup>. **Bu dengesizliğin düzeltilmesinde kortikosteroidlerin yeri var mıdır?** sorusuna 1950'li yıllardan günümüze kadar yanıt aranmaktadır<sup>[1,2]</sup>.

Kortikosteroidlerin (fizyolojik dozda hidrokortizonun) bakteremi ve ciddi enfeksiyonlarda kullanımını öneren ilk çalışma 1951 yılında yayınlandı. Bununla birlikte ileriye dönük, rastgele hidrokortizon çalışması 1963 yılında yayınlandı. Çalışmada sepsisin erken döneminde yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile yaşam oranının arttığı bildirildi<sup>[2]</sup>. Bu aşamada şu soru gündeme geldi; **Sepsiste yüksek doz kortikosteroid tedavisi etkili mi?**

Sepsiste yüksek doz kortikosteroid kullanımının faydalı etkilerinin;

1. Hücre membran ve lizozomlarında stabilizasyon yapmasına,
2. Komplemanın neden olduğu granülosit birikimini inhibe etmesine,
3. Kalp kasının performansını düzeltmesine,
4. Metabolik defektleri düzeltmesine bağlı olduğu savunuldu.

Zararlı etkileri ise antiinflamatuvar etkiye bağlı, immün sistem üzerinde baskılanma, süperenfeksiyon ve gastrointestinal kanama idi<sup>[1]</sup>. Sepsiste yüksek doz kortikosteroid kullanılan kontrollü dokuz çalışmanın meta-analizinde, kontrol grubunda mortalite %35, kortikosteroid kullanan grupta mortalite %39 olarak bulundu. Bu çalışmalarını standardize etmek zor olduğundan, Schumer'in çalışması hariç, sepsiste yüksek doz kortikosteroid kullanılan ça-

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA  
e-mail: onururaimail@yahoo.com

lışmalarda mortalite oranı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı vurgulandı<sup>[1,3-10]</sup>. Bu meta-analizdeki mortalite oranları Tablo 1’de verildi.

Tablo 1’de görüldüğü gibi sepsis veya septik şokta yüksek doz kortikosteroidlerin mortalite üzerine etkisiz olduğu gösterildi<sup>[10]</sup>. Bunlar içinde sadece Schumer’in çalışmasında yüksek doz kortikosteroidlerin septik şokta mortaliteyi azalttığı rapor edildi<sup>[3]</sup>. Bu çalışmayı irdeleyecek olursak; Schumer 1976 yılında basılan yayınında, sekiz yıllık bir dönemde hem geriye dönük 172 hasta hem de ileriye dönük 328 hasta vardı. Kortikosteroid tedavisinin en fazla neoplastik hastalığı olan, immünsüpresyonu olan veya kemoterapi alanlarda etkili olduğunu rapor etti. Bu çalışmada hem geriye dönük hem de ileriye dönük analizde kortikosteroidlerin mortaliteyi %70 azalttığını rapor etti<sup>[3,6]</sup>.

Buna karşın 2004 yılında yayınlanan bir meta-analizde çalışmalar 1987 öncesi ve 1997 sonrası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır<sup>[11]</sup>. Bu analizde 1987 öncesinde Schumer’in çalışması dışında sepsiste steroid kullanımını faydalı olmadığı, kontrol grubu ile sepsis grubu arasında mortalite açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir<sup>[1-10]</sup>. 1997 sonrası kısmi adrenal yetmezlikte replasman tedavisi amacıyla fizyolojik dozlarda steroid kullanımının mortaliteyi belirgin olarak azalttığı rapor edilmiştir<sup>[11-14,25,27]</sup>.

Schumer’in çalışması tek örnek olması, meta-analizlerde yüksek doz kortikosteroid tedar-

visinin etkisiz olduğu, bazı yayınlarda mortaliteyi arttırdığı rapor edilince şu sorular gündeme geldi. **Sepsis ve septik şokta yüksek doz kullanılan kortikosteroidin tipi, uygulama zamanı, süresi önemli mi?**

Kullanılan kortikosteroid tipinin (metilprednizolon, deksametazon gibi) etkinlikleri yönünden aralarında fark olmadığı rapor edildi<sup>[1,2,14]</sup>.

Kortikosteroidlerin erken veya geç septik şok dönemindeki etkinliği de araştırıldı<sup>[1,15]</sup>. Septik şokun erken döneminde (ilk dört saatte) etkili olduğunu bildiren yayınlar yanında, erken dönemde etkili olmadığını bildiren çok sayıda çalışma vardı<sup>[1,3-9]</sup>. Sepsisin geç dönemlerinde fizyolojik dozlarda kortikosteroidlerin hemodinamik parametreleri düzelttiğini rapor eden çalışmalar da vardı<sup>[15]</sup>. Kortikosteroidlerin septik şokun hangi döneminde kullanılması gerektiği (erken, geç gibi) ayrıntılı olarak çalışılmalıdır. Buna karşın steroidler vazopresör ajan başladıktan sonraki **en erken iki saat en geç 72 saat içinde başlanırsa daha etkili olduğu bildirilmiştir**<sup>[11]</sup>.

Septik şokta kortikosteroid kullanım süresi bir-yedi gün arasında değişen sürelerde denlenmiştir<sup>[1-9,15]</sup>. En uygun süreye karar verebilmek için, tedavinin etkinliğini ve kesilme zamanını belirleyecek duyarlı laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>[1,2,15]</sup>. Meta-analizler tedavi süresinin **beş günden kısa olmaması** gerektiğini vurgulamaktadır<sup>[11]</sup>.

**Tablo 1. Sepsis ve septik şokta yüksek doz kortikosteroid kullanılan çalışmalarda mortalite oranları.**

Tedavi (literatür)	Doz	Tedavi nedeni	Kontrol grubu Ölüm/total %	Tedavi grubu Ölüm/total %
Metilprednizolon veya **Deksametazon <sup>[3]</sup>	30 mg/kg veya 6 mg/kg	Septik şok	33/86 %38	9/86 %10
Betametazon <sup>[4]</sup>	1 mg/kg gün x 3	Ciddi sepsis	22/39 %56	24/46 %52
Metilprednizolon <sup>[5]</sup>	30 mg/kg	-	25/32 %78	22/28 %79
Deksametazon <sup>[6]</sup>	6 mg/kg	Septik şok	5/25 %20	5/23 %22
*Metilprednizolon <sup>[7]</sup>	30 mg/kg x 4	Septik şok	20/37 %54	22/38 %58
Metilprednizolon <sup>[8]</sup>	30 mg/kg daha sonra 45 mg/kg	Sepsis	24/111 %22	23/112 %21
Metilprednizolon veya **Deksametazon <sup>[9]</sup>	30 mg/kg veya 6 mg/kg	Septik şok	11/16 %69	33/43 %76
TOTAL			220/634 %35	257/663 %39

Septik şokta endojen kortikosteroid salınmasını ve etkinliğini düzenleyen mekanizmalar arasındaki ilişkinin anlaşılmasına başlaması, tedavide yeni ufuklar açmaktadır. Bu noktaya gelebilmek için septik şokla, adrenal bez arasındaki yakın ilişki irdelenmelidir<sup>[1,2]</sup>. Septik şok ve stres hipotalamus-hipofiz-adrenal yoluyla uyararak kortikotropin (ACTH) salınmasını sağlar. ACTH de adrenal korteksten kortizol salınmasını artırır. Bu aktivasyon strese ve hastalığa vücudun uyumu için önemlidir<sup>[16]</sup>. Hayvanlarda adrenal bezin alınması hızla kanama ve septik şoka neden olurken, kortikosteroid verilmesi bu olaylara karşı koruyucu etki sağlamaktadır<sup>[17,18]</sup>. Endotoksinin ve canlı *Escherichia coli*'nin normal hayvanlardaki subletal dozları, adrenalektomili hayvanlarda ölüme neden olmuştur<sup>[18]</sup>. Adrenal fonksiyonu baskılayan ilaçlar kritik düzeyde hastalarda mortalite artışına neden olmaktadır<sup>[19]</sup>. **Bu çalışmalar, stres ve septik şokta hipotalamus-hipofiz-adrenal yolunun nasıl etkilendiği sorusunu gündeme getirmiştir.**

Bu soruya en güzel yanıt Schroeder ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile geldi<sup>[20]</sup>. Bu çalışmada ciddi sepsisli hastalarda, "kortikotropin releasing hormon (CRH)" ile yapılan uyarıya ACTH ve kortizol yanıtı araştırıldı. Ciddi sepsisli 20 hastada tekrarlayan ACTH ve kortizol düzeylerine bakıldı. Her iki grupta da kortizol düzeyleri normal düzeylerin üzerindeydi ve adrenal yetmezlik yoktu. Kaybedilen hastalardaki kortizol seviyesi yaşayan hastalardan belirgin düşüktü. Kaybedilen hastalarda CRH uyarısına kortizol cevabı bozuktu ve bu durum ciddi sepsiste adrenal yetmezlik bulguları tespit edilmese de bozulmuş endokrin fonksiyonu göstermekte idi<sup>[20]</sup>.

Yukarıdaki çalışma ciddi sepsiste, hipotalamus-hipofiz-adrenal yolunda bozukluğun kortizol sentezinde, kortizolün klerensinde veya kortizolün hücre düzeyindeki yanıtsızlığından etkilenebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada laboratuvar bulgusu olarak adrenal yetmezlik bulunmasa da, son yıllarda çok sayıda çalışma ciddi sepsiste adrenal yetmezliğin görülebileceğini ortaya koymuştur.<sup>[12,13,16,21-28]</sup>

**Septik şokta adrenal yetmezliğin tespit edilmesi için hangi laboratuvar testlerine bakılmalı? Hangi sınırlar tanı için değerli?** Sorularına yanıt tam olarak verilmese de çok yol alınmıştır.

Septik şokta klasik tedaviye yanıt vermeyen olgularda adrenal yetmezlik araştırılmalıdır<sup>[22]</sup>. Bu amaçla kortikotropin (ACTH) uyarı testi kullanılır. Testte 250 µg sentetik kortikotropin intravenöz (IV) [ülkemizde Synacten depot amp 1 mg intramusküler (IM)] verilir. Uygulamadan önce, 30 ve 60 dakika sonra serum kortizol düzeyleri ölçülür. Otuz ve 60. dakikada kortizol düzeyleri < 18-20 µg/dL veya serum kortizol düzeylerindeki artış < 9 µg/dL ise adrenal yetmezlik tanısı konur<sup>[16,23]</sup>. Normal kortizol düzeyleri 5-24 µg/dL (140-690 nmol/L) arasındadır ve ağır strese yanıt olarak sentezlenen kortizol düzeyi nadiren 24 saat içinde 200 mg (550 µmol)'ı geçer<sup>[18]</sup>. Bazı araştırmacılar kritik hastalarda adrenal fonksiyonların normal olduğunu gösteren rastgele kortizol seviyesini > 25 µg/dL olarak kabul etmektedir<sup>[16]</sup>. Bir başka çalışmada ise rastgele kortizol seviyesinin > 34 µg/dL'nin üzerinde olması yeterlilik sınırı kabul edilmiştir<sup>[29]</sup>. Görüldüğü gibi kortikosteroid tedavisine karar verilmesinde kullanılan testlerin yorumundaki farklılıklar devam etmektedir.

Rothwell ve arkadaşları çalışmalarında 32 septik şoklu hastada kortikotropin uyarı testi uyguladı<sup>[21]</sup>. Kortizol cevabı zayıf olan 13 hastanın tamamının öldüğünü, bununla beraber yeterli yanıt veren 19 hastanın da altısının öldüğünü rapor ettiler. Bu sonuçlar septik şoklu bazı olgularda, rölatif adrenal yetmezliğin olabileceğini düşündürdü. Yapılan çalışmalarda rölatif adrenal yetmezliğin %6.25-75 arasında değiştiği rapor edilmiştir<sup>[30]</sup>. Bu tabloyu göstermek için, Briegel ve arkadaşları septik şok sırasında ve şoktan çıktıktan sonra kortikotropine yanıtı (yani her hasta kendisinin kontrolü olacak şekilde) araştırdı<sup>[23]</sup>. Septik şokta kortikotropine adrenokortikal yanıtın, şoktan çıktıktan sonraki yanıt ile karşılaştırıldığında azaldığı saptandı. Şaşırtıcı olan bu sonuç şu şekilde izah edildi; kortikotropine yanıt bazal kortizol düzeyine bağlıdır. Bazal kortizol düzeyi ne kadar yükseğe yanıt o kadar düşük olacaktır. Septik şokta bazal kortizol seviyesindeki artış, genelde yaşlı hastalarda, ölenlerde, hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda kortizolün yarı ömrünün uzamasına bağlıdır. Kortikotropine azalmış adrenokortikal yanıt, rölatif adrenal yetmezlik bulgusu olarak kabul edilmiştir<sup>[23,30]</sup>.

Son yıllarda çok sayıda hastada rölatif adrenal yetmezlik tanımlanmıştır. Bu hastalarda multiorgan yetmezliği, yüksek kardiyak output, düşük periferik vasküler direnç, şok ve normal kortizol düzeyleri bulunması adrenal yetmezlik tanısından uzaklaşmamız için yeterli değildir. Bu hastalara 100-300 mg/gün hidrokortizon uygulanmasının, vazopresör ilaçlara ihtiyacı azalttığı ve ortadan kaldırdığı görülmüştür. Bu durum hastalarda rölatif adrenal yetmezlik olduğunu ortaya koymuştur<sup>[24]</sup>. Rölatif adrenal yetmezliği gösteren kesin bir laboratuvar testi yoktur. Şüphelenme ve düşük doz hidrokortizon uygulanmasına verilen yanıt ile tanı doğrulanır<sup>[22,24]</sup>.

Kortizol konsantrasyonu kritik (septik şoklu) hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Kortizol düzeyi yüksek olanlarda mortalite yüksektir<sup>[31-34]</sup>. Bazı çalışmalar kortizol düzeyi ile mortalite arasında bir bağ kuramamıştır<sup>[21,22,35]</sup>. Bir çalışmada ise düşük kortizol düzeyine sahip hastalarda yüksek mortalite bildirilmiştir<sup>[36]</sup>. Sepsis ve septik şoklu olgularda kritik kortizol düzeyi ve kortikotropin uyarı testine yanıt kriterleri tam olarak bilinmemektedir. Var olan kriterlerin septik şoklu hastalarda geçerli olup olmadığı açık değildir<sup>[18]</sup>.

Kritik düzeyde hasta olanlarda kortikosteroidlerin potansiyel yararının rölatif adrenal yetmezlik nedeniyle mi yoksa reseptör düzeyindeki değişim sonucu mu olduğu açıktır. **Kortikosteroidlerin fizyolojik dozları hemodinami ve sağkalımı artırırken, kortizol düzeyi neden bu kadar artmakta ve yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir?**<sup>[31-34]</sup>. Cevabın reseptör düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. Kortikosteroidlerin etkili olabilmesi için, kortikosteroid reseptörünün fonksiyonel özellikleri önemli rol oynar. Bunlar konsantrasyon, afinite, termolabilite, DNA'ya bağlanma, hormonun reseptöre ulaşması ve kortizolün daha az aktif metabolitlere dönüşümüdür<sup>[14]</sup>. Bu düzeyde yapılacak çalışmalar kortikosteroidlerin septik şoktaki etkilerini açıklamakta yardımcı olacaktır.

Son yıllarda septik şokta adrenal yetmezliği veya rölatif adrenal yetmezliği olan olgularda düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliği araştırıldı<sup>[21-25,27]</sup>. Annane ve arkadaşları hidrokortizon (50 mg IV 6 saatte bir 7 gün) ve flud-

rokortizon (50 µg/gün 7 gün) tedavisinin rölatif adrenal yetmezliği olan septik şoklu hastalarda etkin olduğunu, özellikle 28 günlük sağkalımda anlamlı bir düzelme yaptığını rapor etti<sup>[27]</sup>. Keh ve arkadaşları plasebo kontrollü bir çalışmada, septik şokta düşük doz hidrokortizon infüzyonunun (240-300 mg/gün) hemodinamik parametreleri düzelttiğini gösterdi<sup>[28]</sup>. Kan basıncının ve sistemik vasküler direncin arttığını, kalp hızı, kardiyak indeks ve katekolamin ihtiyacının azaldığını rapor etti<sup>[28]</sup>. Akut sepsiste, düşük doz hidrokortizonun, immünsüpresif etkiden ziyade, primer antiinflamatuvar ve immün dengeleyici özelliğinin etkili olduğu belirtildi<sup>[25,34]</sup>. Oppert ve arkadaşları 20 septik şoklu hastaya düşük doz hidrokortizon (100 mg IV bolustan sonra 10 mg/saat dozda 7 gün) infüzyonunu sepsisin ilk 72 saati içinde başlayarak uyguladı<sup>[26]</sup>. Hidrokortizon tedavisi ile total ve serbest kortizol seviyelerinin birinci günde dört-sekiz kat arttığı, yedinci günde ortalama seviyelere indiği ölçüldü. Düşük doz hidrokortizon tedavisi sırasında, bazal ve ACTH ile uyarılan düzeylerin üzerinde kortizol düzeyleri elde edildi. Bu nedenle endojen üretim yetmezliğinde kullanılan dozlardan, daha düşük dozların kullanımı gündeme gelebilir. Yetersiz endojen steroid üretimi, hastaları kortizol düzeyindeki artışın meydana getirdiği hemodinamik etkilere karşı hassaslaştırır sonucuna ulaşırlar<sup>[26]</sup>.

**Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immün düzenleyici etkilerini nasıl gerçekleştirmektedir?**

Septik şokta hidrokortizonun ve akut solunum sıkıntısı sendromunda metilprednizolon tedavisinin, interlökin (IL)-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerde belirgin azalma sağladığı, IL-10, solubl tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörleri gibi antiinflamatuvar mediatörlerde ise artış sağladığı rapor edilmiştir<sup>[28,37,38]</sup>. Çalışmalar sonucu septik şokta hidrokortizon etkisiyle immün sistem güçlenmiş, IL-12 gibi monosit aktive edici sitokinler ve fagositozda artış rapor edilmiştir<sup>[37]</sup>. Kortikosteroidler plazma nitrit/nitratını azaltarak nitrik oksit oluşumu ve vazopresör ajan ihtiyacında azalma sağlarlar<sup>[28]</sup>.

Kortikosteroidlerin vazopresör ajan ihtiyacını azaltması, hemodinamik parametreleri ne yönde etkilediği araştırıldı. Briegel ve arkadaş-

ları hidrokortizon infüzyonunun septik şokta vazopresör ihtiyacını azalttığını, tedavi grubunda iki gün, plasebo grubunda yedi gün vazopresör ihtiyacı görüldüğünü rapor etti<sup>[14]</sup>. Hidrokortizonun ortalama arter basıncını ve sistemik vasküler direnci yükselttiği rapor edildi. Sepsiste TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon (IFN)- $\gamma$  gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler vasküler yanıtın bozulmasından sorumlu tutulmuştur. Alfa adrenerejik reseptör sayısındaki azalma ve bozulmuş postreseptör bağlanmanın da rolü olduğu gösterildi. Annane ve arkadaşları septik şokta yedi günlük hidrokortizon tedavisinin vazopresör uygulama süresini azalttığını bildirdi<sup>[27]</sup>.

Septik şok tedavisinde kortikosteroidler yerini aramaya devam etmektedir.

Sonuç olarak;

1. Sepsis ve septik şokta yüksek doz kortikosteroid kullanımı etkisizdir.

2. Septik şokta adrenal yetmezlik gelişebilir. Adrenal yetmezliğin tespiti için kısa etkili kortikotropin (ACTH) testi kullanılabilir.

3. Septik şoktaki eşik serum kortizol düzeyini değerlendirmek zordur.

4. Düşük doz kortikosteroid tedavisinin septik şokta mortaliteyi ve vazopresör ilaç ihtiyacını azaltma yönünden olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Sprung CL, Caralis PY, Marcial Elf et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43.
2. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
3. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-41.
4. Klustersky J, Cappel R, Debusscer L. Effectiveness of betametason in management of severe infections. *N Engl J Med* 1971;284:1248-50.
5. Thompson WL, Gurley HT, Lutz BA, et al. Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind study). *Abstr. Clin Res* 1976;24:258A.
6. Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984;119:537-41.
7. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. 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.
8. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high dose glucocorticoids therapy on mortality in patients with clinical sings of sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
9. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in treatment of severe sepsis and septic shock. *1987;317:653-8.*
10. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-100.
11. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-57.
12. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1992;27(Suppl 1):A33.
13. Yıldız O, Doganay M, Aygen B, et al. Physiological dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251-9.
14. Briegel J, Forst H, Haller, M. et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-centre study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
15. Schneider AJ, Voerman H. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991;17:436-7.
16. Marik PE, Zaloga GP. Adrenalin sufficiency in the critically 3. *Crit Care Med* 2002;122:1784-96.
17. Darlington DN, Chew G, Ita T, et al. Corticosteroid but not glucose, treatment enables fasted adrenalectomized rats to survive moderate hemorrhage. *Endocrinology* 1990;127:766-72.
18. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites. *Crit Care Med* 1998;26:627-9.
19. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983;i:1270.
20. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-6.
21. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
22. 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.
23. Briegel J, Schelling G, Holler M. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996;22:894-9.

24. Lamberts SWJ, Bruining HA, Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
25. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supra physiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
26. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, et al. Plasma cortisol levels before and during 'low-dose' hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:1747-55.
27. 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. *SAMA* 2002;288:862-71.
28. Keh D, Boehnke T, Cartens SW, et al. Immunologic and hemodynamic effects of 'low-dose' hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
29. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
30. Bouachour G, Tirot P, Gouella JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.
31. Journey TH, Cockrell JL, Lindenberg JS, et al. Spectrum of cortisol and response to ACTH in ICU patients. *Chest* 1987;92:292-5.
32. Span FR, Hermus ARMM, Bartelink AKM, et al. Adrenocortical function: An indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992;18:93-6.
33. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 1985;13:477-9.
34. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
35. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.
36. McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;i;484.
37. Stefan RB, Brigel J. A new role for glucocorticoids in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:485-6.
38. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, et al. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:983-91.