Septik Şok ile İzlenen Hastalarda, Plazma Kortizol Düzeyinin ve Steroid Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkileri

Effects of Plasma Cortisol Levels and Corticosteroid Therapy on Mortality in Septic Shock Patients

Leyla Talan[1], Gülbin Aygencel Bıkmaz[2], Nuri Çakır[3], Melda Aybar Türkoğlu[2]

[1]Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Vazopressör tedaviye yanıtsız septik şoktaki hastalarda steroid tedavisiyle hemodinamik yanıtın düzeldiği gösterilmiş olup; bu durum kritik hastalık ilişkili adrenal yetmezlik olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle sıvı ve vasopressör tedavisine yanıtsız septik şokta steroid tedavisi birçok çalışmada ve uluslararası kılavuzlarda yerini almıştır. Bu çalışmada septik şok ile izlenen hastalarda plazma kortizol düzeyleri ve steroid tedavisinin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2008- Ekim 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde septik şok tanısı ile izlenmiş hastalar retrospektif olarak incelendi. Şok başlangıcında kortizol düzeyi bakılan ve steroid başlanan hastalar çalışma grubu olarak alındı. Yaşları, cinsiyetleri, yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE)II skoru ve Glasgow koma skoru, albümin, C reaktif protein(CRP), spot kan şekeri değerleriyle günlük insülin dozları kaydedildi. Sonlanım noktaları olarak şoktan çıkış, yoğun bakım kalış süresi ve mortalite seçildi.

Bulgular: Toplam 91 hasta çalışmaya alındı. Hastalar plazma kortizolü ≤15µg/dL olanlar ve >15µgr/dL olanlar olarak iki gruba ayrıldı.Hastaların 22'sinde (%24,2) plazma kortizol düzeyi ≤15µg/dL idi. İki grup karşılaştırıldığında demografik veriler açısından istatiksel fark yoktu. Ancak yoğun bakım mortalite oranı, steroid tedavisinden bağımsız şekilde, plazma kortizol değeri >15µg/dL olan grupta istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Hastalar steroid tedavisi alıp almamaları açısından kıyaslandı. Sağkalım açısından farklılık gözlenmezken steroid alan grubun yoğun bakım kalış süreleri daha kısa bulundu.

Sonuç: Plazma kortizol düzeyi >15µg/dL olan septik şoklu hastalarda yoğun bakım mortalitesi, ≤15µg/dl olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Steroid tedavisi yoğun bakım yatış süresini kısaltmaktaydı.

Anahtar Sözcükler: Septik şok, kortizol düzeyi, steroid tedavisi, yoğun bakım ünitesi, mortalite

Geliş Tarihi: 19.01.2015 **Kabul Tarihi:** 15.06.2015

ABSTRACT

Objective: In patients with refractory septic shock corticosteroid therapy has been shown to improve hemodynamic instability. This has been named as critical illness related adrenal insufficiency. Several studies had been done on significance of corticosteroid treatment in vasopressor dependent patients. As well it is recommended in guidelines. The aim of this study was to study the effects of plasma cortisol levels and corticosteroid therapy on intensive care unit(ICU) mortality of the patients.

Material and methods: Patients who were hospitalized with septic shock at Gazi University Faculty of Medicine medical intensive care unit between February 2008- October 2010 were rewieved retrospectively. Patients whose cortisol levels were measured and corticosteroid treatment was started at the begining of septic shock state enrolled. Age, sex, length of ICU stay, need for mechanical ventilation, APACHE II and glascow score, albumin, C reactive protein, spot blood sugar levels and daily insulin doses were recorded. Length of ICU stay, mortality and reversal of septic shock were choosen as the end points of the study.

Results: Totally 91 patients were enrolled. Patients were grouped into two; according to their plasma cortisol levels (≤15µg/dL and >15µg/dL). In 22 patients (24,2 %) plasma cortisol level was ≤15 µg/dL. There was no statiscal signifance between two groups' demographic variables. However in the plasma cortisol levels > 15µg / dL group, independent of steroid treatment, ICU mortality rate was significantly higher. Patients were grouped depending on whether they received steroid treatment. There was no mortality difference but in the steroid treatment group length of stay in ICU was significantly shorter.

Conclusion: Patients whose plasma cortisol levels were >15 µg/dL had higher ICU mortality. Corticosteroid treatment was associated with shorter length of ICU stay.

Key Words:Septic shock, cortisol levels, corticosteroid teratment, ICU, mortality

Received: 01.19.2015 **Accepted:** 06.15.2015

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Leyla Talan, Ankara üniversitesi İbni Sina hastanesi İç hastalıkları Yoğun bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: leylatalan@gmail.com
©Telif Hakkı 2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine http://medicaljournal.gazi.edu.tr/ web adresinden ulaşılabilir.
©Copyright 2015 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site http://medicaljournal.gazi.edu.tr/
doi:http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2015.43

GİRİŞ

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol sağlıklı bireylerde günlük diürnal ritmle salgılanan hormonlardır. Ancak fiziksel, emosyonel ve kimyasal stres durumlarında bu ritim bozulur. Ağrı, travma, hipoksi, akut hipoglisemi, cerrahi, depresyon, interlökin-1 artışı gibi durumların ACTH ve kortizol sekresyonunu uyardığı bilinmektedir (1,2,3). Bilinen bu mekanizmaya rağmen özellikle septik şok ve şiddetli sepsis gibi bazı akut hastalık tablolarında kortizol seviyeleri beklenen fizyolojik artışın altında tespit edilebilir. Bu durum kritik hastalık ilişkili adrenal yetmezlik olarak adlandırılmaktadır (2,4-12). Hastalığın başlangıcında, normal adrenal fonksiyon gözlenmesine rağmen, uzamış hastalık durumunda tekrarlanan değerlendirmelerle adrenal yetmezlik tespit edilebilir. Bu tablo, kronik salınan sistemik sitokinlerin ya da salgılanan diğer bazı maddelerin hipotalamus- hipofiz- adrenal aksını baskılamasıyla açıklanabilir (4-12). Birçok çalışmada da septik şok ve ciddi akut hastalık tablolarında kortikosteroid tedavisinin faydalı olabileceğine dair sonuçlar olup, yayınlanan konsensuslarda da sıvı tedavisi ve vazopressör tedaviye yanıt vermeyen septik şoklu hastalarda steroid tedavisi önerilmektedir (13-15).

Çalışmalarda kortikosteroid yetersizliğini tanımlamak için farklı eşik kortizol değerleri kullanılmıştır. Çok merkezli bir çalışma olan "The Corticosteroid Therapy of Septic Shock" (CORTICUS) çalışmasında (1) ve Goodman ve ark.larının (16) yaptığı çalışmada spot kortizol değerinin 15 µg/dL altında olması kritik hastalık ilişkili adrenal yetmezlik olarak kabul edilmiştir.

Septik şok yönetiminde steroid tedavisi uygulanması üzerine yapılan çalışmalarda tedavinin yararlılığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (1,2,5,6). Bu çalışmada septik şoktaki hastalarda plazma kortizol düzeylerinin ve steroid tedavisi uygulanmasının yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne Şubat 2008 ve Ekim 2010 tarihleri arasında yatan hastaların dosyaları tarandı. Yoğun bakım ünitesine kabulde veya yoğun bakım yatışı sürecinde septik şok gelişen ve şok başlangıcında spot plazma kortizol değerlerine bakılan 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların altta yatan hastalıkları ve yoğun bakıma yatış nedenleri kaydedildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı, APACHE II skoru ve Glasgow koma skoru belirlendi. Hastalara septik şok döneminde steroid tedavisi verilip verilmediği incelendi. Hastaların septik şok başlangıcındaki CRP, albumin, kreatinin, kan şekeri değerleri ve aldığı günlük insülin miktarları kaydedildi.

Yapılan birçok çalışmada adrenal yetmezlik tablosunu tanımlamaya yönelik spot plazma kortizol düzeyi için değişik sınır değerler alınmıştır (1,5,6,19). Bizim çalışmamızda ise sınır kortizol değeri CORTICUS çalışmasında olduğu gibi 15µg/dL olarak belirlenmiştir. Ve hastalar plazma kortizol değeri ≤15µg/dL olanlar ve >15µg/dL olanlar ve steroid tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup yoğun bakım mortalitesi, septik şoktan çıkabilme, yoğun bakım yatış süresi ve biyokimyasal bazı parametreler açısından karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz

Veriler SPSS 15.0 programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ± SS, uymayan sayısal veriler ise medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunuldu. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testinden yararlanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2008 ve Ekim 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne septik şok tanısı ile kabul edilen veya yatış sürecinde septik şok gelişen ve septik şok başlangıcında plazma kortizol düzeyleri ölçülen toplam 91 hasta alındı. On altı hastanın (%17,58) diyabet tanısı mevcuttu ve steroid tedavisi uygulanan ve uygulanmayan grupta dağılımları benzerdi.

Hastaların ortalama plazma kortizol düzeyleri 29,3±18,81 µg/dL idi. Hastalar plazma kortizol düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 22'sinde (%24,2) plazma kortizol düzeyi ≤15 µg/dL ve 69'unda (%75,8) >15µg/dL idi. Ortalama plazma kortizol düzeyi ≤15µg/dL olan grupta 9,29±4,88 µg/dL iken, >15µg/dL olan grupta 35,49±17,38 µg/dL olarak tespit edildi. Hastaların 64'üne (%70,3) septik şok sırasında steroid tedavisi uygulanmıştı. Steroid tedavisi uygulananların 17'si plazma kortizol seviyesi ≤ 15µg/dL olan grupta iken; 47'si plazma kortizol seviyesi >15µg/dL olan gruptaydı.

Steroid tedavisi alan ve almayan gruplar yoğun bakım kalış süreleri ve mortalite açısından kıyaslandı. Steroid almayan hastaların yoğun bakımda daha uzun süre (30,37±31,01 gün vs 10,06±9,72 gün, p=0,002) yattıkları gözlemlenmiş; ancak uygulanan steroid tedavisinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi tesbit edilememiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların steroid tedavisi açısından kıyaslanması

Değişkenler	Kategori	Steroid (-) n : 27	Steroid (+) n : 64	Toplam n : 91	p değeri
Cinsiyet (%)	**Kadın**	10 (%25,0)	30 (%75,0)	40	0,388
Yaş (ort± ss) yıl	-	62,11 ± 18,81	60,98 ± 17,59	61,3 ± 17,8	0,785
Bazal kortizol (ort± ss) µg/ dl	-	26,23 ± 11,64	30,59 ± 21,07	29,3 ± 18,81	0,693
APACHE II (ort± ss)	-	23,22 ± 8,20	26,32 ± 7,92	25,40 ± 8,08	0,094
Glasgow koma skoru (medyan, çeyreklerarası)	-	13(9-15)	13(8-15)	13(9-15)	0,733
Mortalite (%)	**Hayatta**	8 (%30,8)	18 (%69,2)	26	0,885
	Ex	19 (%29,2)	46 (%70,8)	65	
Şoktan Çıkış (%)	**Hayır**	18 (%32,1)	38 (%67,9)	56	0,514
	Evet	9 (%25,7)	26 (%74,3)	35	
Mekanik ventilasyon uygulanması (%)	**Hayır**	5 (%35,7)	9 (%64,3)	14	0,59
	Evet	22 (%28,6)	55 (%71,4)	77	
Lab.bulguları-albümin (ort± ss)	-	2,54 ± 0,60	2,40 ± 0,54	2,44 ± 0,56	0,3
Lab.bulguları-c-reaktif protein (medyan, çeyreklerarası)	-	100,1(16,34-163,75)	26,3(10-95,1)	28(11,95-120,5)	0,082
Lab.bulguları-spot kan şekeri (ort± ss)	-	133,92 ± 50,20	158,09 ± 61,32	150,92 ± 59,02	0,093
Lab.bulguları-günlük insülin doz (ort± ss)	-	16,11 ± 32,55	27,44 ± 37,18	24,08 ± 36,07	**0,045**
Lab.bulguları-SVO2 (ort± ss)	-	64,88 ± 14,97	67,36 ± 11,98	66,78 ± 12,68	0,485
Yatış süresi (ort± ss) gün	-	30,37 ± 31,01 **(n=27)**	10,06 ± 9,72 **(n=63)**	16,15 ± 20,84 **(n=90)**	**0,002**

Hastalar plazma kortizol seviyesi ≤ 15µg/dL olanlar ve >15µg/dL olanlar olarak ikiye ayrılıp karşılaştırıldığında ise; cinsiyet, yaş, Glasgow koma skoru, mekanik ventilasyon uygulanması, albümin, CRP, spot kan şekeri düzeyleri, günlük uygulanan insülin dozu, steroid tedavisi uygulanma oranları, şoktan çıkış oranları açısından anlamlı bir fark bulunamadı. APACHE II skoru ve yoğun bakım mortalitesi plazma kortizol düzeyi > 15 µg/ dL olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların kortizol düzeylerine göre kıyaslanması

Değişkenler	Tüm hastalar (n=91)	Plazma kortizol düzeyi ≤15µg/dL olan hastalar (n=22)	Plazma kortizol düzeyi >15µg/dL olan hastalar (n=69)	P değeri
Kadın (n,%)	40 (44)	10 (45,5)	30 (43,5)	0,873
Yaş (ort ± ss, yıl)	61,3 ± 17,8	55,7 ± 19,2	63,0± 17,2	0,095
Bazal kortizol (ort ± ss, µg/dL)	29,3 ± 18,81	9,29 ± 4,88	35,49 ± 17,38	
APACHE II (ort ± ss)	25,4 ± 8	21,2 ± 7,59	26,7 ± 7,84	**0,005**
Glasgow koma skoru (medyan, çeyrekler arası)	13(9-15)	13(8,75-15)	13,5(10,25-15)	0,985
Yatış süresi (ort ± ss, gün)	16,15 ± 20,8	15,4 ± 18,97	16,39 ± 21,54	0,554
Ölen hasta sayısı (n,%)	65	11 (50)	54 (78,3)	**0,011**
Şoktan çıkış (n,%)	35	11 (50)	24 (34,8)	0,201
Steroid tedavisi (n,%)	64	17 (77,3)	47 (68,1)	0,413
Mekanik ventilasyon uygulanması (n,%)	77	19 (86,4)	58 (84,1)	0,794
Laboratuvar bulguları (ort ± ss)				
Albümin (g/dL)				
C-reaktif protein (mg/L)	2,44 ± 0,56	2,37 ± 0,51	2,46 ± 0,57	0,504
(medyan, çeyrekler arası)	28(11,95-120,5)	21(14,1-32,55)	92,95(10-156,75)	0,106
Kan şekeri (mg/dL)	150,9 ± 59	163 ± 71,8	147 ± 54,3	0,343
Günlük insülin dozu (U/gün)	24,08 ± 36,07	32,4 ± 46,8	21,4 ± 31,8	0,439

TARTIŞMA

Sepsisin tanı, tedavi ve takibindeki gelişmelere rağmen dünyada ve ülkemizde ölüm oranı yüksek olan bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Sepsiste ölüm oranını azaltmak için yapılmakta olan ve yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmalar içinde kritik hastalarda gözlenen adrenal yetmezlik ve bu hastalara uygulanan steroid tedavisinin yeri konusu önemli çalışma konularından biridir. Son sepsis kılavuzunda yeterli sıvı ve yüksek doz vazopressör tedavisine yanıt vermeyen septik şok tablosunda ACTH stimülasyon testi yapılmadan ya da plazma kortizol düzeyi görülmeye gerek duyulmadan 200 mg hidrokortizon veya eşdeğeri steroidin; kortizol değeri yüksek olsa dahi, mevcut artışın hastalık tablosunda yetersiz kalabileceği ya da yüksek olan değerin doku düzeyinde yeterli seviyeye ulaşamayabileceği (doku direnci) gibi sebeplerle kullanılması önerilmektedir (17).

Kritik akut hastalıklarda HHA aksın uygun aktivasyonu ve kortizol cevabı hayati önem taşır; çünkü yüksek ve çok düşük kortizol seviyelerinin artan mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Normal bireylerde spot kortizol değerinin <3µg/dL olması adrenal yetmezlik göstergesidir. Ancak bu değer yoğun bakım hastalarında değişkenlik göstermektedir. Yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik tanısının nasıl konulacağı halen tartışma konusudur. ACTH stimülasyon testinde kortizol cevabının bazale göre 9 µg/dL'den daha düşük olmasının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ve steroid ile tedaviye cevabın belirleyicisi olduğu kabul edilmiştir (1-16). ACTH stimülasyon testinin kritik hastalarda yorumlanmasının zor olduğu, HHA aksının başka stres faktörleriyle de (hipotansiyon, hipoglisemi) aktive olduğu, ayrıca septik şoklu hastalarda tek bir ACTH stimülasyon testinin adrenal yetmezlik tanısı için yeterli olmadığı ileri sürülmektedir (1). Bu nedenle artık ACTH stimülasyon testinin septik şoklu hastalarda yapılması önerilmemektedir (17).

Yapılan birçok çalışmada adrenal yetmezlik tablosunu tanımlamaya yönelik spot plazma kortizol düzeyi için değişik sınır değerler alınmıştır (1,5,6,19). Bizim çalışmamızda ise sınır kortizol değeri CORTICUS çalışmasında olduğu gibi 15µg/dL olarak belirlenmiştir. Plazma kortizol düzeyi ≤15µg/dL olan hastaların yoğun bakım mortalitesi daha düşük bulunmuştur.

Kortizolün büyük kısmı dolaşımda kortizol bağlayan globülin ve albumine bağlı olarak taşınır. Septik şok tablosunda çeşitli faktörlerin etkisi ile kortizol bağlayan globülin ve albümin değerlerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (20). Bu taşıyıcı proteinlerin düzeylerinin düşük olmasının da dolaşımdaki kortizol düzeyini etkilediği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kortizol düzeyi yüksek ve düşük olan grupta serum albümin düzeyi açısından fark bulunamamıştır.

Wu ve ark.larının 57 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; plazma kortizol düzeyi düşük hastalarda hastanede kalış süresinin, plazma kortizol düzeyi normal olanlara kıyasla daha uzun olduğu bulunmuştur (21). Goodman ve ark.larının yaptığı 34 hastalık çalışmada da plazma kortizol düzeyi <15µg/dL olan hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise plazma kortizol seviyesi ile yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır; ancak steroid tedavisi uygulanan hastaların yoğun bakım kalış sürelerinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir.

Kortizol; metabolizma, kardiyovasküler sistem ve immün sistem üzerinde önemli görevlere sahip bir hormondur. Metabolik etkilerinden biri kan glukoz seviyesini yükseltmesidir (22). Hipergliseminin kritik hastalarda sağkalım üzerine etkili olduğu; hipoglisemi ve hiperglisemi tablolarında ölüm oranlarında belirgin artış olduğu bilinmektedir (17). Bizim çalışmamızda plazma kortizol düzeyleri ile spot kan şekeri düzeyleri arasında ve mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da steroid kullanılsa bile veya streste yüksek kortizol düzeyi ile birlikte kan şekeri yüksek seyretse bile, insülin infüzyonları ile kan şekerinin normal sınırlarda tutulmasının mortaliteyi etkilemediğini düşündürtmektedir. Steroid kullanılan grupta uygulanan insülin dozlarının anlamlı şekilde yüksek olması da steroid kullanımına bağlı gelişen hiperglisemin kontrol altına alınması için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmasına bağlanmıştır.

Son 50 yıl içinde ağır enfeksiyon tablosunda steroid tedavisinin etkinliği üzerine artan bir ilgi olmuştur. 1980'li yıllarda 3 tane randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu üç çalışmada da yüksek doz steroid tedavisi kısa süreli uygulanmıştır. Sonuçta steroid tedavisinin mortalite üzerine azaltıcı etkisi gösterilememiştir (15,26,27). 1990'lı yıllarda ise steroid tedavisi üzerine çalışmalar devam etmiş; ancak daha düşük dozlarda ve daha uzun süreli tedavi uygulanması gündeme gelmiştir. Briegel ve ark.larının yaptığı çalışmada steroid tedavisinin şoktan çıkışı hızlandırdığı gösterilmiştir (23). Çünkü kortizol böbrek ve kan damarlarına yaptığı etkiler ile kan basıncını yükseltmektedir. Vasküler düz kaslara etki ederek katekolaminler gibi vasopressör ajanlara duyarlılığı artırmaktadır.

Endotelyal nitrik oksit sentetazı aktive ederek mikrovasküler kanlanmayı artırmaktadır (18). Bu etkiler ile sıvı tedavisine yanıt vermeyen hipotansiyonu olan septik şok hastalarında kullanılmasının şoktan çıkışta etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,5,6,18). Ancak bizim çalışmamızda septik şoktan çıkış oranı ile kortizol düzeyi ve steroid tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durumun hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Annane ve ark.larının yaptığı bir çalışmada septik şoklu bir grup hastaya plasebo, diğer gruba ise hidrokortizon ve fludrokortizon tedavisi şok gelişimini takip eden ilk 8 saat içinde uygulanmıştır. Hastalara tedavi öncesi kısa ACTH testi uygulanarak adrenal rezerv açısından değerlendirilmiştir. Adrenal rezervi yeterli olmayan grupta hidrokortizon tedavisinin mortalite üzerine etkili olduğu gözlenirken, yeterli adrenal rezervi olan grupta mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (24). CORTICUS adlı, çok merkezli, 499 septik şoklu hastanın alındığı ve rastgele dağılımla bir gruba hidrokortizon diğer gruba ise plasebo uygulanan çalışmada ise steroid tedavisi mortalite üzerine etkisiz bulunmuştur. Kısa ACTH testi yapılarak oluşturulan subgruplar arasında da 28 günlük mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak hidrokortizon verilen grupta şoktan çıkışın daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu grupta yeni enfeksiyon gelişiminin arttığı da gözlenmiştir. (1) Minneci ve ark.larının yaptığı meta-analizde ise steroid tedavisinin hastalık şiddetinin arttığı tablolarda daha etkili olduğu yönünde bulgular saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda ise steroid tedavisinin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak başlangıç serum kortizol düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Plazma kortizol düzeyi yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiş; ancak bu durumun hastaların daha ağır (bu grupta APACHE II skoru daha yüksek) olmasına bağlanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada septik şok tablosunda plazma kortizol düzeyi düşük olsun ya da olmasın uygulanan steroid tedavisinin mortalite üzerine etkisi gösterilememekle beraber septik şok tablosunda uygulanan steroid tedavisinin yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Septik şok tablosunun başlangıcında bakılan plazma kortizol düzeyi >15µg/dL olan hastalarda, uygulanan steroid tedavisinden bağımsız olarak, yoğun bakım mortalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç hastaların ağırlık skoru olan APACHE II skorunun yüksek olmasına bağlanmıştır. Ancak, bu konuda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine ulaşılmıştır.

Çıkar Çatışması
Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sprung CL, Annane D, Briegel J, et al.Hydrocortisone therapy for patients with septic shock (CORTICUS) N Engl J Med 2008;358:111-24.
2. Margriet F.C, Beishuizen A, Spijkstra J. Relatif adrenal insufficiency as a treatment in septic shock. Crit Care Med 2007;35:1896-903.
3. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. Crit Care Med 2001;29:310-6.
4. Johnson KL, Renn C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in criticall illness. AACN Clin issues 2006;17:39-49.
5. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727-34.
6. Annane D, Maxime V, İbrahim F. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Cit Care Med 2006;1319-26.
7. Webster JI, Sternberg EM. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. J Endocrinol 2004;181:207-21.
8. Prigent H, Annane D, Maxime V. Science rewiew: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids.Crit Care 2004;8:243-52.
9. Jenkins RC, Ross RJM. The endocrinology of the critically ill. Curr Opin Endocrinol Diab 1996;3:138-145.
10. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003;361:1881-93.
11. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis,and the low-dose adrenocorticotropin test. European J Endocrinol 1996; 135:27-33.
12. Reincke M, Allolio B, Würth G et al. The hypothalamicpituitary adrenal axis in critical illness: Response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:151–6.
13. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effect of steroid on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 2004;141:47-56.
14. 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.
15. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al. A controlled clinical trial of highdose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987;317:653–8.
16. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D et al. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. Intensive Care Med 2005; 31; 1362-9.
17. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012 Crit Care Med 2013;41:580–637.
18. Langouche L, Van den Berghe G. The dynamic neuroendocrine response to critically illness. Endocrinol Metab Clin N Am 2006;35:777-91.
19. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critically illness. Intensive Care Med 2007;22:348-62.
20. Arafah BM. Review: Hypothalamic-pituitary-adrenal function during Criticall illness:Limitations of current assesment methods. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3725-45.
21. Wu JY, Hsu SC, Ku SC et al.Adrenal insuffiency in prolonged critical illness; Crit Care 2008; 12; R65.
22. Marik PE, Pastores SM, Annane D et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine; Crit Care Med. 2008;36:1937-49.
23. 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.
24. 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. JAMA 2002;288:862–71.
25. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ et al.The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis; Clin. Microbiol Infect 2009; 15; 308.
26. Veteran administration systemic sepsis cooperative study group. Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 1987; 317: 659-65.
27. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH; The effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock. N Engl. J. Med; 1984; 311; 1137-43