

Ağır Pnömonide Steroid Tedavisi

Steroid Therapy in Severe Pneumonia

Dr. Erhan TABAKOđLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

ÖZET

Ağır pnömoni, mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır. Ağır pnömoni sırasında steroid kullanımı antienflamatuvar etki, adrenal yetmezlik ve pnömoni ile karışan steroidlere cevaplı hastalıklar nedeniyle düşünülebilir. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve septik şok hastalarında steroid kullanımları daha eski çalışmalar şeklinde başlanmıştır. Septik şokta, yeterli sıvı ve vazopressör ile kontrol sağlanamıyorsa steroid kullanılması önerilmektedir. Ağır pnömonide steroid kullanımını inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda farklı bildirimler mevcuttur, ancak metaanaliz sonuçları beş günü aşan sürelerle fizyolojik dozlarda steroid kullanılmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, ağır pnömoni, kortikosteroid tedavi.

SUMMARY

Severe pneumonia is a disease with high mortality. During severe pneumonia use of steroid can be considered because of anti-inflammatory effect, adrenal insufficiency and steroid responsive diseases involved with pneumonia. Studies related to use of steroids for patients with acute respiratory distress syndrome and septic shock are started earlier. For septic shock use of steroids is recommended when adequate fluid and vasopressor control can not be achieved. There are different results in randomized controlled studies in which use of steroids in severe pneumonia is examined, but the meta-analysis results support the use of steroids in physiologic doses for periods exceeding five days.

Key Words: Pneumonia, severe pneumonia, corticosteroid therapy.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Erhan TABAKOđLU
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne
e-posta: erhantabakoglu@gmail.com

Pnömoni; enfeksiyon ölümlerinin lideridir, tüm ölüm sebeplerinin 6'sıdır. Ciddi pnömoni, yoğun bakım veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta demektir. Bu hastalarda en iyi tedavilere rağmen mortalite halen %25-50 civarındadır. Yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Ciddi Pnömoni

- Solunum sayısı >30
- PaO₂/FiO₂ <250, veya PO₂ <60
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan
- Multilober tutulum
- Hipotansiyon
- Vazopressör ihtiyacı olan
- Oligüri
- Mental durumda bozulma

Enfeksiyon ve Steroid

Aktif enfeksiyonda steroid kullanımı immünsüpresyon yapması ve uzun dönem yan etkileri nedeniyle korkulan bir durumdur. Ancak bakteriyel ve tüberküloz menenjitte, tüberküloz perikarditte, ciddi tifoid ateşte, tetanozda, hipoksemi ile giden pnömosistis pnömonisinde kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Pnömonide steroid kullanımı rehberlerde pek adı geçmemesine rağmen, H1N1 viral salgında yayınlamış pnömoni olgularının %37'sinde steroid kullanılmıştır⁽¹⁾. Aslında ağır pnömoni tedavi sırasında steroid kullanımı klinisyenin aklından geçen tedavi seçeneklerinden biridir.

Ciddi Pnömonide Steroid Kullanma Gerekçeleri

1. Anti enflamatuvar etki
2. Adrenal yetmezlik, yerine koyma tedavisi
3. Pnömoni ile karışan steroide cevaplı hastalıkların tedavisi

Son çalışmalar, ciddi pnömonide interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-1β, tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interferon (INF)-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığını ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Bu sitokinler, primer enfeksiyonu inhibe ve elimine etmek için salınırlar. Fakat artmış sistemik ve pulmoner enflamasyon, akciğer ve diğer organlarda hasar oluşturabilir. Sepsise, akciğer hasarına; Akut akciğer hasarı (ALI) ve Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) yol açarken, aynı zamanda kötü prognoz ve mortaliteye de neden olabilir. Bu yüzden sistemik enflamasyon cevabını düşünmek, klinik durumu iyileştirebilir. Steroidler bilinen en potent enflamatuvar

inhibitörleri olup, immünmodüler ve antienflamatuvarlardır. Ciddi pnömonide, steroid ve antibiyotik verilen hayvan modellerinde enflamasyon cevabının ve bakteri yükünün azaltıldığı gösterilmiştir^(2, 3). Yine de antienflamatuvar etki anlamında dikkatli olunmalıdır. Enfeksiyon hastalıklarının fizyopatolojisi tam olarak açıklanmadığından hangi yolların nerelerde etkisi olduğu, nerelerde inhibisyonun daha yararlı olacağı gelecekte popüler konular haline gelecektir. Steroid daha genel bir inhibitördür. Daha selektif yolların inhibitörleri gelecek çalışmaların konusu olacaktır.

Multiorgan yetmezliğinde adrenal de yetmeyebilir. "Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency" CIRCI. Adrenal yetmezlik insidansının septik şok ve yanık vakalarında %60 olduğu tahmin edilmektedir⁽⁴⁾. Ciddi pnömonide adrenal yetmezliğin %48'e varan oranlarda olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Stres hormonu olarak steroid, adrenal yetmezlikte eksikliği yerine koyma tedavisi olarak düşünülmelidir.

Pnömoni ile karışan pulmoner infiltrasyonla giden steroide cevaplı hastalıkların tedavisinde akıldan tutulmalıdır. Steroid tedavisine cevap veren, ağır pnömoni ile karışan hastalıklardan bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP), hipersensitivite pnömonileri, akut eozinofilik pnömoniler, vaskülitler, interstisyel pnömonitiser, kollajenozlar sayılabilir.

Vücutta Steroid

Hipofiz bezinden salgılanan adenokortikotropik hormon böbrek üstü bezlerinden mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerini salgılar. Glukokortikoid olan kortizolün diüurnal bir salgı ritmi vardır. Gece en düşük seviyede iken, günün ilk saatleriyle en yüksek seviyeye ulaşır. Bazal kortizol üretimi günlük 5-24 mcg/dL'dir. Fizyolojik streslerde; majör cerrahi, hipotansiyon, ciddi enfeksiyon 40-50 mcg/dL'ye kadar yükselir. Kortizol yarılanma süresi 70-120 dakikadır. Kortizol bağlayıcı globulin (CBG), albümin ile %90'nına bağlıdır, %10 serbest biyolojik aktif formda bulunur.

Kortikosteroidlerin Tıpta Genel Kullanımı

Yerine koyma tedavisinde hidrokortizon, alerji, anafilaksi; ödem tedavisinde deksametazon; otoimmün hastalıkların kronik tedavisinde prednizolon ve metilprednizolon kullanılır.

Steroidler Eşdeğerlik Tablosu

- 20 mg hidrokortizon (kortizol)
- 25 mg kortizol
- 5 mg prednizolon veya prednizon
- 4 mg metilprednizolon
- 0.75 mg deksametazon

Durumu Ciddi Hastada Steroid Uygulamaları

Bu grup hastalarda ilk çalışmalar septik şok ile ARDS hastalarında oldu ve steroid kullanımı konusunda ilk bilgiler burada oluştu.

Septik şok hastalarında, literatürde serum kortizol seviyesi ile mortalite tahmini üzerine yapılan çok çalışma vardır. Kortizol seviyesi düşük ya da yüksek ile ilişkili veya sadece kortizol seviyesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu da göstermektedir ki tek başına kortizol ölçümü bir anlam taşımamaktadır. ACTH stimülasyon testlerinde bazal kortizol seviyesi ölçülüp (ACTH 250 mcg) IV olarak verilir, 30 ve 60 dakika sonra kortizol seviyesi ölçülür. Prospektif kohort bir çalışmada, septik şoklu hastalarda yüksek doz ACTH stimülasyon testi 189 hastaya uygulandı. Bazal serum kortizol seviyesi >34 mcg/dL ve maksimum artış kortizolde ≤9 mcg/dL mortalite için risk faktörü bulundu⁽⁶⁾. Düşük doz ACTH stimülasyon testi, 250 mcg fizyolojik üstü bir doz, (1 mcg) ACTH alternatif olabilir. 1980'lerde 3 randomize prospektif çift-kör çalışmada, kısa süreli yüksek doz steroidin mortaliteye faydası olmadığı gösterildi⁽⁷⁻⁹⁾.

1990'larda, daha fizyolojik dozlarda uzun süreli steroid tedavileri küçük çalışmalarda kullanıldı. Kortikosteroid alanlarda şokun azaldığı gösterildi^(10, 11).

Fransız Çalışması: Çok merkezli çift-kör 300 hastayı randomize eden çalışmada, plasebo ve hidrokortizon (50 mg intravenöz her altı saatte) artı fludrokortizon (50 mcg oral günde bir kez) septik şokun ilk sekizinci saatinde verildi. Tedavi 7 gün devam etti. Hidrokortizon verilen hastalarda 28 günlük mortalite azaldı (%55-%61). Yetersiz adrenal cevap verilen hastalarda hidrokortizon verilmesi 28 günlük mortaliteyi azalttı, yeterli adrenal cevap olan hastalarda ise mortalitede fark yoktu⁽¹²⁾.

Corticus: The Corticosteroid Therapy of Septic Shock (CORTICUS) çalışmasında, çok merkezli çift-kör randomize 499 septik şoklu hastaya, hidrokortizon (50 mg) veya plasebo intravenöz her altı saatte 5 gün verildi. Hidrokortizon verilmesi 28 günlük mortaliteyi azaltmadı (%35-%32 plasebo grubuna göre). Adrenal fonksiyonlara göre de fark yoktu. Ancak hidrokortizon grubu daha hızlı şoktan çıktı⁽¹³⁾.

12 randomize çalışmayı inceleyen benzer iki metaanalizde, kortikosteroid kullanımı mortaliteyi azaltıyor (%38-%44). Daha ciddi hastalar daha iyi cevap alırken, daha az ciddi hastalar daha kötü cevap alıyorlar^(14, 15).

Septik Şokta Steroid Tedavisi Özeti

Plazma kortizol ölçümü, kritik hastada güvenilir değildir. Yüksek doz (250 mcg) (ACTH) stimülasyonu septik şoklu hastaları prognostik gruplara ayırabilir, ancak güvenilirliği sınırlıdır. Septik şokta yetersiz

kortizol üretimi yani adrenal yetmezlik için konsensusa varılmış bir tanı kriteri yoktur. Kortikosteroid tedavi, ciddi septik şoklu hastalarda özellikle ilk sekiz saatte faydalı olabilir (sistolik kan basıncı <90 mmHg 1 saat yeterli sıvı ve vazopressör verilmesine rağmen). Daha az ciddi septik şoklarda, steroid tedavisinin faydalı olduğuna dair veri yoktur. ACTH testini, steroid verilecek hastalarda kullanmaya gerek yoktur. Steroid 5-7 gün verilmelidir ve azaltılarak kesilmelidir.

Surviving Sepsis Campaign 2012 raporunda, yeterli sıvı ve vazopressör tedavisiyle stabilizasyon sağlanmıyorsa, intravenöz hidrokortizon 200 mg/ gün dozuyla veriniz önerisi mevcuttur.

Ciddi Pnömonide Steroid Kullanımı

Confalonieri ve arkadaşları çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarında, ciddi pnömonide hidrokortizon tedavisinin mortaliteyi anlamlı oranda azalttığını buldu⁽¹⁶⁾. Garcia-Vidal ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada, ciddi pnömonide antibiyotik yanında sistemik steroid verilen hastalarda mortalitenin azaldığını buldu⁽¹⁷⁾. Daha sonra gelen çalışmalarda bu iyi etki gösterilemedi. Ancak çalışmalara az ciddi pnömoni olguları dahil edildi⁽¹⁸⁾.

Hastane mortalitesini, yoğun bakımda kalış süresini, hastanede kalış süresini, şok insidansını, akciğer grafi bulgularını azalttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır⁽¹⁹⁾.

Toplum kökenli pnömoni hastalarında kortikosteroid kullanımını araştıran metaanaliz 2012'de yayınlandı. Dokuz randomize kontrollü çalışmanın, 1001 hastanın dahil edildiği metaanalizde kortikosteroid kullanımı mortaliteyi azaltmadı. Subgrup analizinde, ciddi pnömoni olgularında survi avantajı bulundu. Kortikosteroid kullanımı süresinin 5 günü geçer sürelerde kullanılmasının mortaliteyi azalttığı tespit edildi. Yan etki olarak hiperglisemi tespit edildi. Süper enfeksiyon ve gastrointestinal (GİS) kanama riski saptanmadı⁽²⁰⁾.

Sonuç olarak, ciddi pnömonide steroid kullanılması tartışmalı bir konudur. Literatür bulgularında, fizyolojik dozlarda steroid kullanılmasını destekleyen çalışmalar daha öne çıkmaktadır. Ağır pnömoni olgularında bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Confalonieri M, Kodric M, Santagiuliana M, Longo C, Biolo M, Cifaldi R, et al. To use or not to use corticosteroids for pneumonia? A clinician's perspective. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 77: 94-101.
2. Sibila O, Luna CM, Agustí C, Baquero S, Gando S, Patrón JR, et al. Effects of glucocorticoids in ventilated piglets with severe pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 1037-46.

3. Li Y, Cui X, Li X, Solomon SB, Danner RL, Banks SM, et al. Risk of death does not alter the efficacy of hydrocortisone therapy in a mouse *E. coli* pneumonia model: risk and corticosteroids in sepsis. *Intens Care Med* 2008; 34: 568-77.
4. Marik PE. Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency. *Chest* 2009; 135: 181- 93.
5. Salluh JI, Verdeal JC, Mello GW, Araújo LV, Martins GA, de Sousa Santino M, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2006; 32: 595-8.
6. Annane, D, Sebille V, Torche G, Raphael JC, Gaidos Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45.
7. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1137-43.
8. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
9. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
10. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, 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.
11. Yıldız O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuğ A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis . *Crit Care* 2002; 6: 251-9.
12. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862.
13. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111.
14. Minneci PC, Deans KJ, Natanson C. Corticosteroid therapy for severe sepsis and septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1643-4.
15. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 308-18.
16. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-8.
17. Garcia-Vidal, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 951-6.
18. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 975-82.
19. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, Sohail MR, Murad MH. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013; 8: 68-75.
20. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquire Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7.