



Sepsiste Klinik Sonucu Olumlu Etkileyen Tedaviler

Dr. Oktay Demirkıran

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi

Sepsis yüksek mortalite ile seyreden ciddi bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl en az 215.000'i ölümlle sonuçlanan 750.000 sepsis olgusu görülmektedir⁽¹⁾. Avrupa'daki yoğun bakımlarda ise ağır sepsis prevalansı % 9-25' tir². Ağır sepsise bağlı ölüm oranı, yoğun bakım bilimindeki ilerlemelere karşın, % 30-50 arasında değişmektedir^(2,3). Sepsis, karmaşık bir hastalık olup, patofizyolojisi yeni çözümlenmeye başlanmıştır.

Birçok sepsis olgusu geç tanınmakta, yoğun bakım öncesinde uygun olmayan biçimde tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Sepsis hastalarının tedavisinde birçok destekleyici tedavi uygulanmasına karşın, önemli olan yüksek mortalite oranını düşürecek gelişmelerin sağlanmasıdır. Ancak mortalite ve morbiditeyi azaltacak yeni ve etkinliği kanıtlanmış tedavilerin klinik uygulamaya katılması yavaş gerçekleşmektedir.

Haziran 2002'de Londra'da Prof. Jean Louis Vincent başkanlığında, konusunda dünya çapında uzman olan beş bilim adamı bir araya gelerek ağır sepsisteki hastalarda mortaliteyi azaltacak yeni yoğun bakım tedavilerini tartışmışlar ve klinisyenler için yeni tedavi rehberleri düzenlemişlerdir⁽⁴⁾. Bu panelde tartışılan klinik sonucu olumlu etkileyen tedaviler şunlardır:

1. Akut akciğer hasarı ("Acute Lung Injury", ALI)/ akut sıkıntılı solunum sendromu ("Adult Respiratory Distress Syndrome", ARDS) gelişen hastalarda düşük tidal volüm ile mekanik ventilasyon
2. Amaca yönelik erken tedavi
3. Aktif Drotrekogin Alfa tedavisi
4. Orta doz kortikosteroid uygulaması
5. Kan şekerinin sıkı kontrolü

1. ALI/ARDS' de Düşük Tidal Volüm İle Mekanik Ventilasyon

Sepsis hastalarının % 25-42'sinde ALI (akut akciğer hasarı,"acute lung injury") görülür⁽⁵⁾. Yoğun bakım tedavilerindeki gelişmelere karşın ALI/ARDS'de mortalite % 40-50 gibi yüksek oranlarda olup, aynı zamanda da çoğul organ yetersizliklerine yol açmaktadır^(6,7).



ALI/ARDS hastalarının ventilasyonundaki geleneksel yaklaşım, düşük PEEP ve 10-15 mL/kg tidal volüm olup, bu uygulama istirahattekinin (ideal vücut ağırlığına göre, 7-8 mL/kg) iki katıdır⁽⁸⁾. Bu yaklaşımın amacı normal pH ve parsiyel arter karbondioksit basıncını sağlamaktır. Ancak, bu uygulama yüksek inspiratuvar hava yolu basınçları ve havalanan akciğer alanlarında aşırı gerilmeye yol açar. Yapılan hayvan çalışmalarında, yüksek tidal volümle ventilasyon uygulamalarının akciğer epitel ve endotelinde bozulma, akciğer inflamasyonu, atelektazi, hipoksemi ve infalatuvar mediyatörlerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir^(9,10). ALI/ARDS hastalarında bu geleneksel mekanik ventilasyon uygulaması akciğer hasarı ve organ yetersizliği riskini artırır.

Tremblay ve ark. tarafından yapılan, inflamatuvar uyarının varlığına göre ventilasyon girişiminin akciğer inflamatuvar mediyatörlerine olan etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmada, yüksek tidal volüm, sıfır PEEP ile ventile edilen sıçanlarda infalatuvar mediyatörler yüksek miktarlarda bulunmuştur⁽¹¹⁾. Koruyucu stratejinin uygulandığı klinik çalışmada, ventilasyondan 36 saat sonra inflamatuvar mediyatörler kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur⁽¹²⁾. ALI/ARDS hastalarının ventilasyonunda düşük tidal volüm uygulaması ile akciğer gerilmesi ve infalatuvar mediyatörlerin salınımı azalmaktadır^(13,14).

Amato ve ark. nın yaptığı çalışmada⁽¹⁵⁾ koruyucu ventilasyon uygulananlarda mortalite % 38 iken, geleneksel ventilasyon uygulananlarda % 71 bulunmuştur. Hickling ve ark.⁽¹⁶⁾ nın çalışmasında da, benzer şekilde düşük tidal volüm uygulaması

nın ALI/ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığı görülmüştür.

Sadece ALI/ARDS hastalarında uygulanan, ideal vücut ağırlığına göre 6mL/kg tidal volüm ile mekanik ventilasyon uygulaması, fizyolojik ventilasyonun alt sınırındır ve yoğun bakım hastalarının çoğunda uygundur⁽⁴⁾.

Prospektif, çok merkezli, rastlantısal, geniş hasta grubunda (861 hasta) yapılmış olan ARDS Network çalışmasında da düşük tidal volüm ile mekanik ventilasyon uygulamasının yararlı olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁷⁾.

Düşük tidal volüm uygulanan hastalarda başlangıçta huzursuzluk, taşipne ve ajitasyon görülebilir. Sedasyon uygulayarak bu bulgular kontrol altına alınmalı ve ventilasyon ayarları korunmalıdır⁽⁴⁾.

Sonuç olarak, ALI/ARDS hastalarının mekanik ventilasyon tedavisinde, tidal volüm, ideal vücut ağırlığına göre 6mL/kg ile sınırlandırılmalıdır.

Hangi hastalarda uygulanabilir?

- Parsiyel arter oksijen basıncı/ $FiO_2 \leq 300$ mmHg,
- Akciğer grafisinde, akciğer ödemi ile uyumlu bilateral infiltrasyon,
- Sol atrium hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması, pulmoner kapiller wedge basıncı ≤ 18 mmHg,
- Endotrakeal tüp aracılığıyla pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi yapılan hastalar

2. Amaca Yönelik Erken Tedavi

Ağır sepsis ve septik şokta dolaşımın bozulmasıyla, intravasküler volüm açığı, periferik vazodilatasyon

ALI/ARDS' de düşük tidal volüm ile ventilasyon protokolü⁽⁴⁾

Değişken	Protokol
Ventilasyon modu	Volüm asist kontrol
Tidal volüm	≤ 6 ml/kg (plato basıncı ≤ 30 cmH ₂ O olacak şekilde)
Plato basıncı	≤ 30 cmH ₂ O
Solunum hızı/ amaçlanan pH	6-36 solunum/dk, arter pH 7.3-7.45 olmalı
İnspiratuvar akım, I:E	I:E= 1:1-1:3 olacak şekilde akım ayarı
Hedeflenen O ₂	PaO ₂ $55 \leq 80$ mmHg, ya da SpO ₂ % $88 \leq 95$
FiO ₂ /PEEP (mmHg)	0.3/5, 0.4/5, 0.4/8, 0.5/8, 0.5/10, 0.6/10, 0.7/10, 0.7/12, 0.7/14, 0.8/14, 0.9/14, 0.9/16, 0.9/18, 1.0/18, 1.0/22, 1.0/24
"Weaning" (ayıırma)	FiO ₂ /PEEP $\leq 0.4/8$ olduğunda basınç desteğinde ayırma

FiO₂: fraksiyone inspiratuvar oksijen, I:E:inspirasyon:ekspirasyon, PaO₂: parsiyel arter oksijen basıncı, PEEP:pozitif ekspirasyon sonu basıncı, SpO₂:oksijen saturasyonu (puls oksimetre ile)



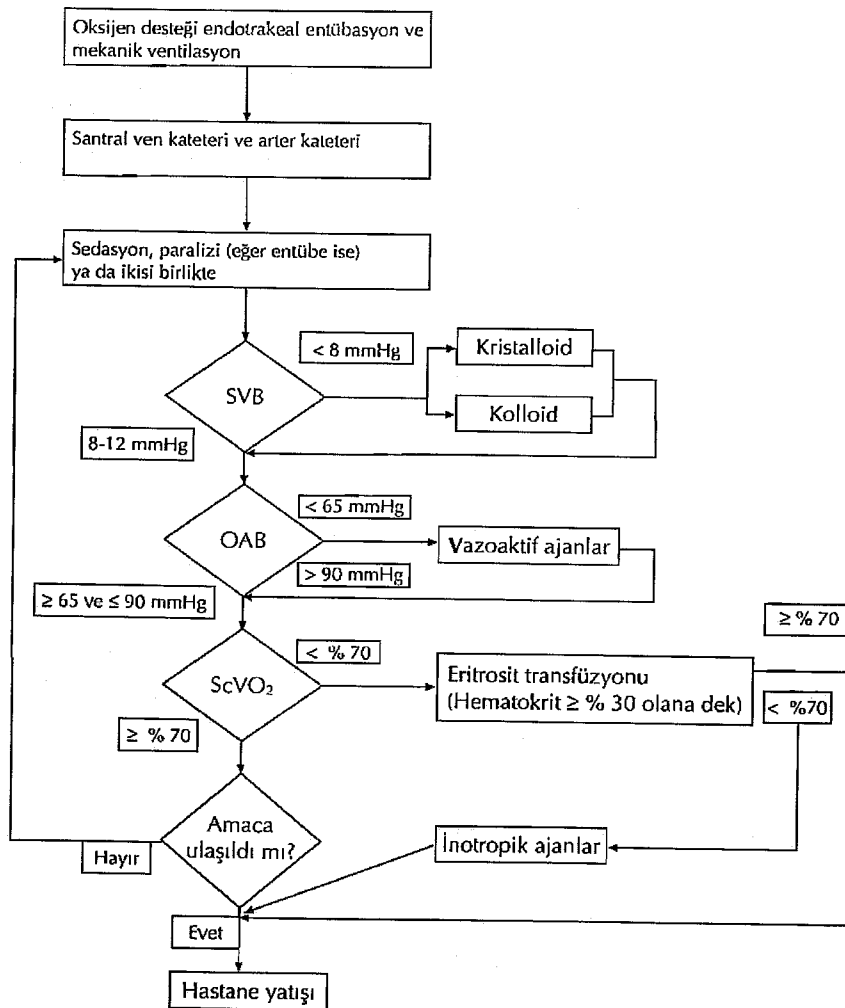
yon, miyokard depresyonu ve metabolizmada artış söz konusu olur. Bunun sonucunda oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin bozulması yaygın doku hipoksisi ve şok gelişmesine yol açar⁽¹⁸⁾.

Amaca yönelik erken tedavi, sistemik O₂ sunumu ile tüketimi arasındaki dengeyi sağlamak için kardiyak ön yük, ard yük ve kontraktilitenin düzenlenmesini içerir⁽¹⁹⁾. Ağır sepsis ve septik şoktaki bu yaklaşım, yeterli hücre perfüzyonunun sağlanması ve idamesi için uygulanan genel destek tedavisinin bir parçasıdır. Ciddi bir hastalığın göstergesi olan doku hipoksisi, çoğul organ yetersizliğinin de habercisidir⁽¹⁸⁾. Amaçlanan dengeye ulaşıldığının klinik göstergeleri miks ven oksijen satürasyonu, periferik oksijen satürasyonu, arter laktat konsantrasyonu, baz açığı ve pH değerlerinin normal de-

ğerlere ulaşmasıdır⁽²⁰⁾. Bu uygulamada amaçlanan, hastalığın erken döneminde, örneğin daha acil servisten başlayarak hemodinamik açıdan optimal şartların sağlanmasıdır⁽¹⁹⁾.

Acil servisteki hastalara uygulanan prospektif, rastlantısal çalışmada⁽¹⁹⁾, amaca yönelik erken tedavinin etkileri değerlendirildi. Bu hastalar, yoğun bakım girişi öncesinde, 6'şar saatlik amaca yönelik erken tedavi ve standart tedavi gruplarına ayrıldılar. Temel özellikler (antibiyotik tedavisi ve süresi), yaşamsal bulgular, organ disfonksiyon skorları, koagülasyona bağlı gelişen değişiklikler her iki grupta da benzerdi. Santral ven katateri, arter girişimi, idrar sondası uygulanan standart tedavi grubunda, santral ven basıncı 8-12 mmHg, ortalama arter basıncı >65 mmHg ve idrar çıkışı en az 0.5 ml/kg/saat olarak hedeflendi. Amaca yönelik erken

Amaca Yönelik Erken Tedavi protokolü⁽¹⁹⁾



SVB: Santral ven basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, ScVO₂: santral ven oksijen satürasyonu



tedavi grubunda bu girişimlere ek olarak, santral ven oksijen saturasyonu ($ScVO_2 > \% 70$) monitörize edildi. Amaca yönelik erken tedavi grubu hastalarına daha fazla intravenöz sıvı (kan transfüzyonu dahil) ve inotropik destek tedavisi (çoğunlukla dobutamin) verildi. Hastane içi mortalite oranlarının amaca yönelik erken tedavi grubunda % 30.5, standart tedavi grubunda % 46.5 bulunmuş olması, ağır sepsis ve septik şokta amaca yönelik erken tedavinin yararını göstermektedir. Amaca yönelik erken tedavi uygulananlarda, $ScVO_2$, laktat düzeyi, baz açığı ve pH açısından standart tedavi grubuna göre belirgin düzelmeye gözlemlendi⁽¹⁹⁾.

Standart tedavi ile amaca yönelik erken tedavi arasında ilk 6 saatte mekanik ventilasyon ya da vazopresör kullanımı açısından fark yokken, sıvı ve dobutamin kullanımı açısından belirgin fark vardı. Amaca yönelik erken tedavi protokolünde $ScVO_2$ ölçümü ile ağır miyokard bozukluğu gelişebilecek hastaları belirlemek olasıdır. Miyokard depresyonu saptanan hastalara dobutamin verildi. Miyokard bozukluğu düzeldiğinde, hastalar volüm yüklemesi için daha uygun hale geldiler ve ilk 6 saatte kontrol grubuna göre 3.5 litre daha fazla sıvı aldılar. Vazopresör kullanımı, ilk 6 saatte aynı olmasına karşın, amaca yönelik erken tedavi grubundaki hastaların, bu ajanlardan kurtulmaları daha çabuk gerçekleşmiş, dolayısıyla daha az vazopresör desteği ile yoğun bakıma alınmışlardır. Daha fazla volüm yüklenmesine karşın, amaca yönelik erken tedavi grubunda mekanik ventilasyon uygulaması kontrol grubuna göre daha az olmuştur⁽¹⁹⁾.

Ortalama arter basıncı ve santral ven basıncına göre gerekli resüsitasyon uygulanmasına karşın, kontrol grubu hastalarının % 40'ında yaygın doku hipoksisi ($ScVO_2$ de artma, laktat düzeylerinde yükselme) artışı devam etmiştir⁽¹⁹⁾.

Amaca yönelik erken tedavi ile, ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda hemodinamik dengesizlik, akut kardiyovasküler şok, inflamasyon ve yaygın doku hipoksisinde düzelmeye saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Ağır sepsis ve septik şok hastalarının amaca yönelik erken tedavi protokolüne göre erken ve yoğun tedavi edilmeleri gerektiği konusunda kanıtı dayalı yeterince veri vardır. Önemli olan bu girişimlerin hastaya göre bireyselleştirilmesidir.

Sonuç olarak, ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda, hücrelerin oksijenlenme yeteneğini düzeltmek ve idamesini sağlamak için amaca yönelik erken yoğun tedavi uygulanmalıdır. Sıvı ve inotropik ajanlar klinik yanıtta göre titre edilerek düzenlenmelidir.

3. Aktif Drotrekogin Alfa (Aktif Protein C) Tedavisi

Sepsiste protein C düzeyinin azaldığı ve buna bağlı olarak mortalite oranı arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir^(21,22,23). Hayvan çalışmalarında E.coli infüzyonuna bağlı ölümlerin aktif protein C ile azaldığı saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Aktif protein C'nin, antikoagülan etki, koagülasyon faktörleri Va ve VIIIa'nın inaktivasyonu, trombin oluşumunun inhibisyonu gibi birçok etkileri vardır⁽²⁵⁾. Anti inflamatuvar etki ile IL-6 ve proinflamatuvar sitokinleri azaltır^(4,26).

İnfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar ve prokoagülan konakçı yanıtları birbiriyle yakından ilişkilidir⁽²⁷⁾. Tümör nekroz faktörü α , interlökin-1 β ve interlökin-6 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinler, koagülasyonu aktiveleme ve fibrinolizi inhibe etme yeteneğine sahipken, prokoagülan trombin, çeşitli inflamatuvar yolları uyarma yeteneğindedir^(28,29). Bunun sonucunda, yaygın endovasküler hasar, çoğul organ yetersizliği ve ölüm gelişebilir. Fibrinolizi ilerleten ve trombozu inhibe eden endojen bir protein olan aktif protein C, ağır sepsiste birlikte olan koagülasyon ve inflamasyonun önemli bir düzenleyicisidir⁽³⁰⁾. Aktif protein C, trombodülinle birleşen trombin tarafından inaktif prekürsörü olan protein C'den dönüştürülür⁽²⁵⁾.

Protein C'nin aktif protein C'ye dönüştürülmesi, sepsis sırasında inflamatuvar sitokinler tarafından trombodülinin duyarlılığının azaltılmasının bir sonucu olarak bozulabilir⁽³¹⁾. Sepsisli hastaların çoğunda azalmış protein C düzeyleri bulunur ve bu durum artan bir ölüm riski ile birlikte olur⁽³²⁾.

Aktif protein C (aktif drotrekogin alfa; Xigris, Eli Lilly Company, Indianapolis, IN) etkisi, çok merkezli, geniş, kör, plasebo kontrollü, rastlantısal, faz III klinik çalışma ("PROWESS: Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis") ile araştırıldı⁽²⁶⁾. Bu çalışmada, aktif drotrekogin alfa uygulaması ile ağır sepsis olgularında 28 günde herhangi bir nedenle ölüm oranı, göreceli olarak % 19.4 ve mutlak olarak % 6.1 azaldı. Çalışma popülasyonunun klinik özelliklere göre heterojen olmasına karşın, sistemik inflamasyon ve koagülopati ile ilgili biyokimyasal kanıta göre homojen idi. Bu hastalarda, aktif drotrekogin alfanın yararı, büyük olasılıkla ilacın biyolojik aktivitesi ile açıklanabilir⁽²⁶⁾. Aktif drotrekogin alfa alan hastalarda, plasebo alan hastalara oranla infüzyonun başlatılmasından sonraki 7 gün boyunca plazma D-dimer düzeylerinde daha fazla azalma görüldü, bu durum trombin oluşumunda azalma olduğunu gösterir⁽²⁶⁾.



Hastaların başlangıçta protein C eksikliğine sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın göreceli ölüm riskinde azalma gözlemlendi. Bu durum, aktif drotrekogin alfanın, basir bir fizyolojik desteklemenin ötesinde farmakolojik etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir⁽²⁶⁾. Bu gözlem, ayrıca hangi hasranın yararlanmayacağını belirlenmesi için aktif protein C ölçümünün gerekli olmadığını göstermektedir. Enfeksiyon bölgesi ve tipinden bağımsız olarak tutarlı bir tedavi etkisine sahiptir⁽⁴⁾.

Bu çalışmaya alınan hastalarda, a) tanımlanmış ya da şüphelenilen bir enfeksiyon olması, b) SIRS kriterlerinden en az üçünün bulunması, c) 1 ya da daha fazla organ yetersizliği mevcuttu⁽²⁶⁾.

Akut solunum yetersizliği ya da sıvı tedavisine yarıtsız hipotansiyonda aktif drotrekogin alfanın kullanımı önerilmektedir. Ancak, tek başına koagülopati, trombosit sayısı < 80.000/mm³, asidoz ve idrar çıkışında azalmada aktif drotrekogin alfa kullanımı önerilmemektedir⁽⁴⁾.

Yüksek ölüm riski olan hastalar PROWESS çalışmasında, aktif drotrekogin alfadan yarar gördüler. APACHE II skoru, yarar görme ve ölüm riskini belirlemede en iyi kriterdi. Bu hastalarda APACHE II skoru >25 idi⁽²⁶⁾.

Kardiyak hastalık nedeniyle antikoagülan ya da antitrombotik tedavi alan ağır sepsis hastalarında, aktif drotrekogin alfa kullanımını incelediğimizde, PROWESS çalışmasında aspirin (60 mg/gün) kullanımına izin verildiğini görürüz⁽²⁶⁾. Ancak ilaç etkileşimi ve farmakokinetik açıdan çalışma olmadığından glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alanlar çalışmaya alınmamışlardır. Bu tip ilaçlar aktif drotrekogin alfa ile kanama riskini artırmaktadır⁽²⁶⁾.

PROWESS çalışmasındaki hastaların üçte biri, aktif drotrekogin alfa ile birlikte aynı anda steroid tedavisi de almaktaydı. Etki mekanizmaları birbirinden farklı olduğundan aralarında etkileşim görülmemiştir. Steroid gerekli ise kullanılabilir⁽⁴⁾.

Organ bozukluğu olarak böbrek yetersizliği gelişen hastalara diyaliz uygulaması gerekebilmektedir. Yapılan çalışmalar, aktif drotrekogin alfanın kronik diyaliz uygulanan hastalarda değişikliğe uğramadığını göstermiştir⁽⁴⁾.

Organ yetersizliği tipi ve sepsis ağırlığından bağımsız olarak, doz (24 mg/kg/saat) ve uygulama süresi (96 saat) tüm hastalarda aynı idi^(4,26).

Yapılan çalışmalarda aktif drotrekogin alfa ile 28 günlük mortalitede azalma, kardiyovasküler ve solunum yetersizliklerinde hızlı iyileşme, koagülasyon ve inflamasyonda belirgin azalma saptandı⁽³³⁾.

Kanama, ilaç uygulaması ile gelişen en sık yan etkidir. Bu durum, aktif drotrekogin alfanın antitrombotik aktivitesi ile uyumludur. Ciddi kanama, gastrointestinal ülserasyon, bir kan damarının travmatik zedelenmesi ve ya oldukça vasküler bir organın zedelenmesi ya da koagülasyon göstergelerine (trombosit sayısı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı) ilişkin belirgin şekilde anormal değerler gibi tetikleyici faktörleri de hulunan hastalarda gelişme eğilimindedir. PROWESS çalışmasında, infüzyon periyodunda aktif drotrekogin alfa grubunda kanama oranı % 2.4, iken plasebo grubunda % 1 bulunmuştur. Kanama dışında belirgin bir yan etkisi yoktur. Hastaların % 1'inden azında aktif protein C'ye karşı gelişen antikora bağlı olarak ateş görülmüştür^(4,26).

Kontrendikasyonları:

- İntrakraniyal patoloji, neoplazm ya da serebral herni bulgusu
- ≥ 15 IU/kg/saat ya da daha fazla dozda eşzamanlı heparin tedavisi
- Sepsise bağlı akut koagülopati dışında bilinen kanama eğilimi
- Trombosit miktarı <30.000/mm³, trombosit miktarı transfüzyondan sonra artmış olsa da
- Kanama riski yüksek olan hastalarda:
 - İlacın infüzyonundan önceki 12 saatlik sürede yapılan genel ya da spinal anestezi gerektiren cerrahi işlem olarak tanımlanan, her tür büyük cerrahi işlem, ya da aktif kanama bulguları olan postoperatif hastalar ya da ilacın infüze edildiği dönemde cerrahi girişim yapılması planlanan ya da beklenen hastalar
 - Son üç ay içerisinde hastaneye yatırılmayı gerektiren kafa travması öyküsü, intrakraniyal ya da intraspinal ameliyat ya da hemorajik strok ya da intraserebral arteriyovenöz malformasyon, serebral anevrizma ya da merkezi sinir sisteminde kitle öyküsü olanlar, epidural kateteri olan ya da ilacın infüzyonu döneminde epidural kateter takılması planlanan hastalar
 - Konjenital kanama eğilimi öyküsü
 - Son altı hafta içinde tıbbi girişim gerektirmiş gastrointestinal kanaması olan ancak cerrahi işlem gerçekleştirilmemiş hastalar
 - Kanama riski yüksek olan travma hastaları

Kullanım şekli ve dozu:

24 mg/kg/saat hızında, toplam 96 saat boyunca aralıksız intravenöz infüzyonla uygulanması önerilir. Eğer infüzyona herhangi bir nedenle ara verilmesi gerekirse, aynı hızla tekrar infüzyonuna baş-



lanmalı ve 96 saatlik toplam doza ulaşılan dek devam edilmelidir. İnfüzyona ara verildiğinde doz artırımına ya da bolus dozlara gerek yoktur^(4,26).

Sonuç olarak, aktif drotrekogin alfa sepsise karşı geliştirilen ilaçlar sınıfının ilk üyesidir. Ağır sepsis ve septik şokta olan ve ağır ölüm riski altında olan hastaların tümünde aktif drotrekogin alfa kullanılabilmektedir⁽⁴⁾.

4. Orta Doz Kortikosteroid Tedavisi

Kritik hastalıklarda, özellikle septik şokta sağkalım için yeterli kortizol üretimi şarttır^(34,35). Sepsiste kortizol düzeylerinin arttığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Sepsiste kesin adrenokortikal yetersizlik sık olmamakla birlikte, bazı hastalarda rölaf bir adrenokortikal yetersizlik olur ve ACTH stimülasyon testine yanıt alınmaz⁽³⁷⁾.

Kritik hastalık ile kortizol düzeyleri arasındaki ilişki konusunda tartışmalar olmakla birlikte, adrenokortikal yanıt olmaması septik şokta kötü prognoz ile birlikte^(38,39).

Ağır sepsis ve septik şokun tedavisinde steroid kullanımını ile ilgili tartışılmalar vardır. Kısa süreli yüksek doz steroid kullanımının yararının araştırıldığı çalışmada, nozokomiyal infeksiyon ve mortalitenin arttığı görülmüştür^(40,41).

Dirençli septik şok olgularında steroid kullanımının yararını gösteren çok iyi çalışmalar vardır. Dirençli septik şoktaki hastaların % 50-75'inde rölaf adrenal yetersizlik vardır⁽³⁹⁾. Adrenal yetersizlik ve kortikotropine yanıtsızlık durumunda, sepsis ve

dirençli septik şokta kortikosteroidlere karşı periferik doku direnci mevcuttur^(42,43). İlk önce kortizolü adrenal bezden dokulara taşıyan kortizol bağlanması azalır⁽⁴⁴⁾. Ardından, glukokortikoid reseptörlerin sayısı ve bağlama kapasitesi düşer, dolayısıyla IL-2 doku düzeyi ve kortizonun aktif formu olan kortizole dönüşümü azalır⁽⁴⁵⁾. Yapılan çalışmalar, orta doz steroidlerin vazopresörlere karşı hücre duyarlılığını arttırdığını ortaya koymuştur⁽⁴⁶⁾. Böylece infalamatuar yanıtın şiddeti ve organ yeterliliği azalır⁽⁴⁷⁾.

Annane ve ark.tarafından, 19 merkezde, 300 hastada yapılan faz III kontrollü çalışmada, orta doz steroidlerin sağkalımı olumlu yönde etkilediği saptanmıştır⁽⁴⁷⁾.

Orta doz steroid tedavisinde ayrıntılar:

ACTH testi: ACTH testinin bir yararı gözlenmemiştir, ancak yararlı bir prognostik ölçüt olabilir. Eğer ACTH testi yapılmışsa sonucunu beklemeden koartikosteroid uygulamasına başlanmalıdır.

Tedaviye başlamak için en uygun zaman: Dirençli septik şok saptandığında tedaviye başlanmalıdır.

Optimal doz: 200-300 mg/gün Hidrokortizon ve 50 mg /gün Fludrokortizon

Optimal uygulama süresi: 7 gün

Hidrokortizon uygulama şekli: Hidrokortizon seri bolus dozlar ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Sürekli infüzyon uygulamasında rebound görülme olasılığı daha sık olduğundan, yapılan çalışmalarda seri bolus uygulamalar tercih edilmiştir.

Kan şekerinin sıkı kontrolü protokolü⁽⁵⁰⁾:

YBÜ girişte KŞ'ni ölç	KŞ>220 mg/dL KŞ 220-110 mg/dL KŞ<110 mg/dL	İnsülin 2-4 IU/saat İnsülin 1-2 IU/saat İnsülin başlama. KŞ'ni 4 saatte bir izle
KŞ'ni her 4 saatte bir izle	KŞ normal değerlerde	insülin dozunu 0.1-0.5 IU/saat ayarla
	KŞ normal	insülin dozunu değiştirme
	KŞ hızla düşüyor	insülin dozunu yarıya in ve sıkı izlem
	KŞ 60-80 mg/dL	insülin dozunu azalt ve KŞ'ni 1 saat içinde ölç
	KŞ 40-60 mg/dL	insülin infüzyonunu sonlandır, yeterli miktarda alımından emin ol ve 1 saat içinde KŞ'ni ölç
	KŞ<40 mg/dL	insülin infüzyonunu sonlandır, yeterli glukoz alımından emin ol, 10 g IV glukoz ver ve 1 saat içinde KŞ'ni kontrol et



Hidrokortizon uygulamasına mineralokortikoid eklenmesi: Sepsiste mineralokortikoid eksikliği glukokortikoid eksikliğinden daha sık olduğundan, tedaviye mineralokortikoid (fludrokortizon) eklenmelidir.

Sonuç olarak, katekolamine bağımlı septik şok hastalarında, özellikle rölatif adrenal yetersizlik olanlarda hidrokortizon ve fludrokortizonun birlikte kullanıldığı 7 günlük tedavi ile mortalitede azalma görülmektedir. ACTH testi yapıldıktan hemen sonra tedaviye başlamalıdır. Test sonucu geldiğinde, yanıt veren hastalarda tedavi sonlandırılırken diğerlerinde devam edilir⁽⁴⁾.

5. Kan Şekerinin Sıkı Kontrolü

Yoğun bakım hastalarında, karaciğer ve kaslardaki insülin direncine bağlı olarak hiperglisemi sık görülür. Bu durum, beyin, kırmızı kan hücreleri ve yara iyileşmesi için gereken glukozun sağlanması için bir adaptasyon olabilir⁽⁴⁾.

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1'in yüksek düzeyleri, insülinin karaciğer üzerine etkisinin yetersizliğinin iyi bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda mortaliteyi belirlediği gösterilmiştir^(48,49). Yüksek insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 düzeylerinde, beta hücre fonksiyonu azaldığı ve yeterli insülin üretilmediğinden insülin düzeyi düşer.

Önerilen klinik girişimlerin özetlenmesi

Girişim	Uygulanan hasta grubu	Uygulama zamanı	Öneri
Düşük tidal volüm	ALI/ARDS hastaları (kan gazları ve bilateral infiltrasyon)	ALI/ARDS saptandığında	Düşük tidal volüm (6 ml/kg) ile mekanik ventilasyon
Amaca yönelik erken tedavi	SIRS kriterlerinden ikisi, sistolik kan basıncı ≤ 90 mm Hg ya da laktat ≥ 4 mmol/L	YBÜ alınmadan önce	Ağır sepsis ve septik şok hastalarında erken yoğun hemodinamik tedavi, sıvı ve inotropik ajanlar
Aktif drotrekogin alfa	Ağır sepsis hastaları (üç ya da daha fazla SIRS kriteri + en az bir organ yetersizliği)	Organ yetersizliği belirlendikten sonraki 48 saat içinde	Ağır sepsis ve yüksek ölüm riski olan hastalarda (APACHE II ≥ 25 ya da iki ve daha fazla organ yetersizliği)
Orta doz kortikosteroid	Dirençli septik şok	Dirençli septik şok gelişir gelişmez	Dirençli septik şokta, özellikle adrenal yetersizlik ile birlikte, ACTH testi uygulandıktan sonra
Kan şekerinin sıkı kontrolü	SIRS ve sepsis gelişen cerrahi hastalar (çoğunlukla)	YBÜ alındığında	Kan şekerinin fizyolojik değerlere yakın tutulması

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Alışlageldik uygulama ile yoğun bakım ünitesinde hipergliseminin yaralı olduğu ve hipoglisemiden kaçınmak gerektiği düşünülmektedir. Van den Berghe ve ark. tarafından, yapılan çalışmalarda, kan şekerinin sıkı kontrol edildiği grupta geleneksel insülin tedavisi yöntemine göre mortalite, bakteriyemi, inflamasyon, kritik hastalık polinöropatisinde belirgin oranda azalma gözlenmiştir^(50,51).

Kan şekerinin sıkı kontrolü uygulamasında hedeflenen kan şekeri düzeyi 80-110 mg/dL'dir. Sağlıklı hastalarda kan şekerinin normal fizyolojik değerleri olduğundan, bu değer aralığı kabul edilmiştir⁽⁴⁾.

Uygulamada dikkat edilmesi gerekenler:

İnsülin infüzyonu:

- Enjektör pompası (50 ml) kullanın
- 1 (2) IU/ ml den daha yoğun sulandırmayın
- Hastaya en yakın yerden insülini bağlayın (T konnektör kullanmayın)
- Mümkünse santral yol kullanın, diğer sıvıları aynı hattan göndermeyin

Hipoglisemin önlenmesi: Hipoglisemi en çok karşılaşılabilecek sorunlardandır.

- Kalori alımına dikkat edin
- Glukoz içeren solüsyonları pompa ile verin

Hastalar ilk alındığında glukoz verin (200-300 g/24 saat)



24 saatten sonra total parenteral, kombine enteral ve parenteral ya da enteral beslenme başlayın (20-30 kcal/kg/gün)

Olabildiğince erken zamanda enteral beslenmeye geçin

- Kural: İnsülin kalori alımını izlemeli
- Enteral beslenmeye ara verildiğinde insülini azaltın
- Ekstübasyonda, oral alım kısıtlanacağından insülini azaltın
- Transport sırasında insülini azaltın

Yoğun bakım ünitesinden taburcu olurken:

- Önceden diyabetik ise:

OAD başla ya da evdeki insülin dozunun yarısını verin

- Önceden diyabetik değil ise:

KŞ<110 mg/dL ya da 2 IU/saat' den az insülin alıyorsa

- İnsülini kes
- KŞni 1 saat sonra kontrol et
- KŞ < 200 mg/dL ise, insülin infüzyonu olmadan taburcu et

Özetle: Kritik hastanın optimal tedavisinde, akciğerleri korumak için düşük tidal volüm ile mekanik ventilasyon, yeterli ScVO₂ yi sağlamak için hemodinamik destek, kan şekeri normal düzeylerde tutabilmek için yoğun insülin tedavisi, rölatif adrenal yetersizliği için steroidler ve sistemik koagülopatiyi önleyip organ korunmasını sağlamak amacıyla aktif alfa drotrekogin tedavilerinin birlikte kullanılmaları gerekir. Bu yeni tedavilerin optimal kullanımı ile mortalite oranları azalmaktadır⁽⁴⁾.

Bu yeni tedavilerin uygulanmasında mutlaka protokollerin geliştirilmesi ve yerleştirilmesi gerekir. Uygulamalar protokole göre gerçekleştirildiğinde hata oranları azalır, hasta güvenliği artacaktır⁽⁴⁾.

“Uç hastalıklar, uç tedaviler gerektirirler.”

Hipokrat

Kaynaklar

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 29: 1303-1310.

2. Alberti C, Brun-Buisson C, Bruchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, et al (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. Intensive Care Med. 28: 108-121.
3. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia- United States, 1979-1987. JAMA 1990; 263: 937-938.
4. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G (2002) Reducing mortality in sepsis: new directions. Critical Care 2002, 6: 1-18.
5. Martin GS, Bernard GR (2001) Airway and lung in sepsis. Intensive Care Med. 27: 63-79.
6. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al (1992) A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: physiology and outcome. Am Rev Respir Dis 146: 419-426.
7. Zilberberg MD, Epstein SK (1998) Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. Am J Respir Crit Care Med. 157: 1159-1164.
8. Marini JJ (1996) Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med. 17: 555-575.
9. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T (1991) Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. Am Rev Respir Dis 143: 1115-1120.
10. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ (1993) Mechanisms of ventilator-induced lung injury. Crit Care Med. 21: 131-143.
11. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest 99: 944-952.
12. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 282: 54-61.
13. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. Crit Care Med. 22: 1568-1578.
14. Slutsky AS (1994) Mechanical Ventilation: American College of Chest Physicians consensus conference. Chest 106: 656.
15. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Tagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 338: 347-354.
16. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low tidal volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 16: 372-377.
17. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome (2000) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med. 342: 1301-1308.
18. Beal AL, Cerra FB (1994) Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 271: 226-233.
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early Goal Directed Therapy Collaborative Group: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 345: 1368-1377.
20. Elliott DC (1998) An evaluation of the end points of resuscitation. J Am Coll Surg 187: 536-547.
21. Yan SB, Helderbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR (2001) Low levels of protein C are associated with poor outcomes in severe sepsis. Chest 120: 915-922.



22. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomvack M (1991) Protein C, protein S, C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 65: 126-129.
23. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BC, Yan B, Chao YB, Fernandez JA, Griffin JH, Hartman DL (2000) Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med*. 28: 2209-2216
24. Taylor FB, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vignano-D'Angelo S, Blick KE (1987) Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 79: 918-925
25. Esmon CT (1989) The roles of protein C and thrombomodulin of blood coagulation. *J Biol Chem* 264: 4743-4746.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PR, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely W, Fisher CJ (2001) Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 344: 699-709.
27. Esmon CT, Taylor FB, Snow TR (1991) Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 66: 160-165.
28. Yan SB, Grinnell BW (1993) Recombinant human protein C, protein S and thrombomodulin as antithrombotics. *Perspect Drug Discovery Des* 1: 503-520.
29. Stouthard JM, Levi M, Hack CE, et al (1996) Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 76: 738-42.
30. Esmon CT (1992) The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 12: 135-145.
31. Boehme MW, Deng Y, Raeth U, et al (1996) Release of thrombomodulin from endothelial cells by concentrated action of TNF-alpha and neutrophils: in vivo and in vitro studies. *Immunology* 87: 134-140.
32. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al (1992) Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 101: 816-823.
33. Dainhaut JF, Laterre PF, Jones JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Bacion BR, Charpentier J, Utterback BC, Vincent JL (2003) Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (Prowess Study Group). *Intensive Care Med*. 29: 894-903.
34. Finlay WEI, McKee JL (1982) Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet* 1414-1415.
35. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG (1991) Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 337: 582-583.
36. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B (1990) Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 18: 259-263.
37. Sibbald WJ, Short A, Cohen M P, Wilson RF (1977) Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. *Am Surg* 186: 29-33.
38. Soni A, Pepper GM, Wyrinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T et al (1995) Adrenal insufficiency occurring during septic shock. Incidence, outcome, and relationships to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 98: 266-271.
39. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283: 1038-1045.
40. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 23: 1430-1439.
41. Lefering R, Neugebauer EA (1995) Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 23: 1294-1303.
42. Briegel J, Frust H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double blinded, single center study. *Crit Care Med*. 27: 723-732.
43. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F (2002) Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for adequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 165: 983-991.
44. Beishuzien A, Thijs LG, Vermes I (2001) Patterns of corticosteroid binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*. 27: 1584-1591.
45. Kon DJ, Jackman D, Chaudry IH, Wang P (2001) Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*. 29: 618-622.
46. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouvier M, Audibert G, Larcen A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 26: 645-650.
47. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen A, Azoulay E, Troche G, Chaumet Riffaut P, Bellissant E (2002) Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862-971.
48. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, Bowers CY, Bouillon R (1999) Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone releasing peptide and thyrotropin releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 84: 1311-1323.
49. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD (2000) A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 183-192.
50. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 345: 1359-1367.
51. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 31: 634-635.