



Sepsiste Hemodinamik Monitörizasyon ve Resüsitasyon

Yusuf Alper KILIÇ*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Hemodynamic Monitorization and Resuscitation in Sepsis

Key Words: Sepsis, Monitorization, Resuscitation, Septic shock.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Monitörizasyon, Resüsitasyon, Septik şok.

Fizyolojik kan akımının mitokondriye aerobik metabolizmayı devam ettirebilecek düzeyde oksijen sağlayamaması şeklinde tanımlanan şok, doku perfüzyonunda bozukluk nedeniyle hücrel ve sistemik sorunlara yol açar. Şokun tedavisinde amaç; etkin doku perfüzyonunu sağlamak ve mitokondriye oksijen eriştirerek hücrel metabolizmayı devam ettirmektir. Fakat şokun patofizyolojisinin karmaşıklığı ve zaman içinde gelişen çoklu organ yetmezliği hemodinamik verilerin düzeltilmesinin zaman zaman yetersiz kalmasına yol açar. Shoemaker'ın 1962 yılında şok ile ilgili söyledikleri ilginçtir: "Şoku kan ve sıvı vererek tedavi edeceğinizi sanmak, lastiği patladığı için kaza yapıp hurdahaş olan bir arabanın lastiğini değiştirmeye benzer"^[1]. Hipovolemik ve kardiyojenik

şokta sorun, kardiyak debideki azalmaya bağlı, doku düzeyinde anaerobik metabolizmadır. Septik şokta ise mikrodolaşımdaki bozukluklar nedeniyle normal ya da artmış kan akımının dokulara anormal dağılımı ve inflamatuvar yanıt sonucu hücre düzeyinde metabolik sorunlar söz konusudur. Bu da hemodinamik parametreler düzeltildiğinde dahi, mikrodolaşımdaki bozukluğun çoklu organ yetmezliğine yol açabileceği anlamına gelir^[2]. Bu nedenle septik şokta tedavinin hedeflerini belirlemek, yönlendirilmesini ve monitörizasyonunu yapmak diğer şok çeşitlerine göre daha zordur. Septik şokta monitörizasyon ve tedaviyi, genel prensipler yanında, septik şokun kendine has özelliklerini de göz önünde bulundurarak incelemek gerekir.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Yusuf Alper KILIÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 08.03.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 15.03.2004

Monitörizasyon ile ilgili önemli bir nokta, son 10 yılda, özellikle Dalen ve Bone'un JAMA'da yayınlanan editöryal yazısından sonra pulmoner arter kateterinin kullanımı konusunda ortaya çıkan tartışmalardır^[3]. Gerek bu tartışmalar gerekse teknoloji geliştirmek için ciddi düzeyde para harcayan endüstrinin "agresif" pazarlama stratejilerinin etkisi ile monitörizasyon konusunda iki eğilim doğmuştur^[4]: İnvaziv monitörizasyon yerine noninvaziv monitörizasyon ve aralıklı ölçümler yerine sürekli monitörizasyon.

KONVANSİYONEL MONİTÖRİZASYON YÖNTEMLERİ

Oksijen erişimi formülüne bakıldığında üç önemli parametre olduğu görülür: Hemogloblin düzeyi, oksijen doygunluğu ve kan akımı. Klinik uygulamalarda çoğunlukla kan basıncının akımın iyi bir göstergesi olduğu düşünülür ve tedavi yaklaşımı kan basıncına göre belirlenir. Fakat unutulmamalıdır ki kan basıncı ile akım arasındaki eşgüdümü belirleyen vasküler dirençtir (kan basıncı x vasküler direnç = akım).

Nitekim Wo ve arkadaşlarının ani derin hipovolemik şok gelişen 224 kritik hastayı içeren çalışmasında, ortalama arteriyel kan basıncının en düşük değeri ile kardiyak indeks arasında uyum gözlenirken, tüm basınç değerleri değerlendirildiğinde bu uyumun son derece yetersiz olduğu bulunmuştur^[5]. Benzer şekilde Scalea ve arkadaşlarının 30 travma hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, taşikardisi olmayan, idrar çıkaran ve kan basıncı normal düzeylerde olan hastaların %80'inde serum laktat düzeylerinin dolaşım bozukluğuna işaret edecek şekilde yüksek olduğu görülmüştür^[6].

O halde şokun tedavisinde akım konusunda daha doğru bilgiler verecek yaklaşımlar kullanılmalıdır. Fakat invaziv girişimler gerektirmesi, komplikasyon olasılığı ve maliyetin yüksek olması göz önünde bulundurulduğunda, bu yaklaşımların kullanılmasının da bir bedeli olacağı ortadadır.

Günümüzde yoğun bakımda hemen herşeyi, hemen her şekilde monitörize etmek mümkündür. Fakat bu yöntemlerin yatak başında uygulanabilirliği yanında, ne ölçüde yararlı oldukları ve daha da önemlisi zararlı olup olmadıkları kaygısı gündemdedir.

1987 yılında Gore ve 1990 yılında Zion'un pulmoner arter kateterinin yararlı olmadığı yo-

lundaki retrospektif verilere dayanan gözlemlerinden sonra, pulmoner arter kateterinin etkinliğini araştıran "Ontario Intensive Care Study Group"un çalışması etik nedenlerle yarım kalmış, 1996 yılında Connors ve arkadaşlarının SUPPORT çalışması ise pulmoner arter kateteri kullanımının, düşünülen aksine komplikasyon oranını ve maliyeti arttırdığı sonucuna varmıştır^[7-10]. JAMA'da yayınlanan bu makale ile ilgili Dalen ve Bone'un yazdığı "Is it time to pull the pulmonary artery catheter?" başlıklı editöryal ise bu konudaki tartışmaları en üst düzeye çıkarmıştır^[3]. Basının da etkisi ile hasta ve hasta yakınlarında oluşmaya başlayan endişeler, yoğun bakım derneklerini bu konuya açıklık getirmeye ve hatta "Food and Drug Administration (FDA)"ın bir memorandum düzenlemesini önermeye itmiş, sonuçta yapılan ortak görüş toplantıları sonunda, şu anda pulmoner arter kateterinin yerini tutacak bir monitörizasyon teknolojisinin olmadığı, fakat daha az invaziv teknolojiler geliştirilmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır^[11].

Hedefe Yönelik Resüsitasyon ve Pulmoner Arter Kateterinin Septik Şokta Kullanımı

Shoemaker ve arkadaşlarının 1980'li yıllarda yaptığı araştırmalar, pulmoner arter kateteri yoluyla kardiyak indeks ve oksijen erişiminin takibinin mortaliteyi, komplikasyon oranını, mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda kalış süresini ve yoğun bakım maliyetini azalttığını göstermiş, bunun üzerine fizyolojik düzeylerin üzerinde (supranormal) oksijen erişiminin (kardiyak indeks > 4.5 L/dakika/m², oksijen erişimi > 650 mL/dakika/m²) şokta mortaliteyi azaltacağı görüşü doğmuştur^[12]. Tuchsmidt'in ortalama "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skorları 21 olan 70 sepsisli hastayı içeren çalışmasında, supranormal hemodinamik parametrelerin hedeflendiği grupta mortalitenin belirgin derecede az olduğu görülmüştür^[13]. Hayes'in 100 yoğun bakım hastasını içeren çalışmasında, sıvı tedavisine yanıt vermeyen hastalara supranormal düzeyler hedeflenerek resüsitasyon yapılmış, fakat bu çalışmada tedavi grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur^[14]. Gattinoni'nin 762 hastayı içeren çok merkezli randomize çalışmasında ise supranormal oksijenizasyonun mortalite üzerine olumlu bir etkisi gözlenmemiştir^[15]. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olması, araştırmalarda tedavi gruplarında tedavi-

ye rağmen supranormal değerlere ulaşamayan ve kontrol grubunda kendiliğinden supranormal değerlere ulaşan hastaların varlığı ve oksijen erişimi ve oksijen tüketiminin hesaplanmasında ortak değişkenlerin kullanılıyor olmasına (matematik eşgüdüm) bağlanabilir.

Son olarak Rivers ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan, şiddetli sepsis ve septik şoktaki 263 hastayı içeren çalışmalarında, hedefe yönelik erken tedavi uygulanan hastalarda hastane mortalitesinin daha düşük ve oksijen erişimi parametrelerinin daha iyi olduğu görülmüştür^[16]. Bu çalışmanın olumlu sonuçları, hedefe yönelik tedavinin erken başlanmış olmasına bağlanabilir. Bilindiği gibi septik şokta hücre düzeyindeki metabolik problemler (sitopatik hipoksi) şokun daha geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu da Hayes'in çalışmasında elde edilen olumsuz sonuçları açıklayan bir etken olabilir^[17].

Kern ve Shoemaker'ın farklı tedavi yaklaşımları içeren 21 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri meta-analizde ise organ yetmezliği gelişmeden tedavi başlanan, kontrol grubunda mortalitenin %20'den fazla olduğu ve tedavinin gruplar arasında oksijen erişiminde fark yarattığı çalışmalarda mortalite açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür^[18].

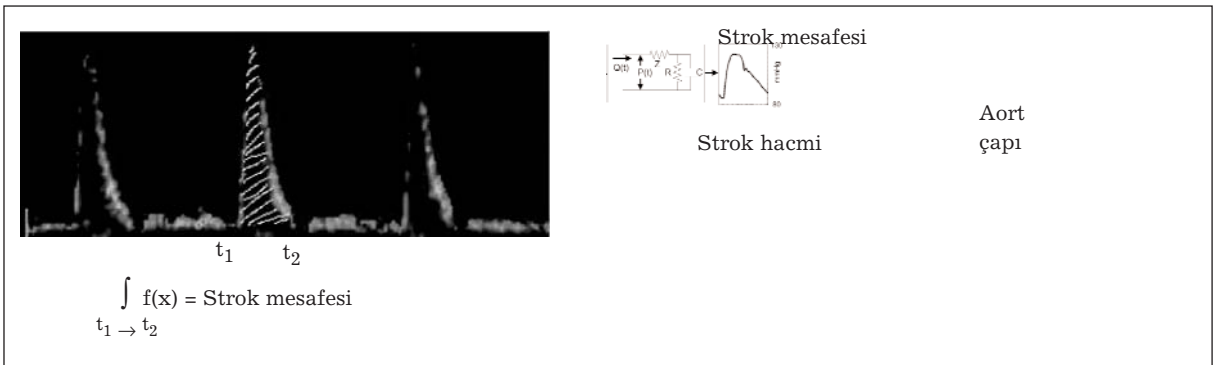
YENİ MONİTÖRİZASYON TEKNOLOJİLERİ

Son 10 yılda hızlanan daha az invaziv monitörizasyon yöntemleri geliştirilme çabaları sonucu ortaya çıkan teknolojilere kısaca değinmeden önce irdelenmesi gereken nokta, kardiyak debi ölçümünde altın standardın ne olduğudur. Klinikte yaygın kullanım bulması nedeniyle pulmoner arter kateterizasyonu altın

standart kabul edilerek, yeni geliştirilen yöntemlerin doğruluğu bununla karşılaştırılmakta ve yeni yöntemlerin pulmoner arter kateterizasyonu ile iyi bir uyum gösterdiği sonucuna varılmaktadır. Fakat unutulmamalıdır ki, istatistiksel olarak, iki ölçüm yöntemi arasında kesin bir uyumdan bahsetmek için referans yönteminin kusursuz olması gerekir^[19]. Aslında kardiyak debi ölçümünde kesin ve en doğru ölçüm yöntemleri aortik elektromanyetik akım ölçümü ve aortik ultrason transit zamanı ölçümüdür. Fakat her iki yöntemde de torakotomi ya da sternotomi yaparak aort kökünde diseksiyon yapılması ve bu bölgeye bir akım ölçer yerleştirilmesi gerektiğinden, pratikte yatakbaşı monitörizasyon amacıyla uygulanamaz^[4,20,21].

Transözefageal Doppler

İnen aortta kan akımının Doppler yolu ile ölçülmesine dayanır. Probun yönü aortu görece şekilde yerleştirildikten sonra Doppler yoluyla hareket eden kanın yarattığı akım sinyali elde edilir ve integrali alınarak (eğrinin altında kalan alan) strok mesafesi hesaplanır. Strok mesafesi, bir eritrositin bir kalp atımında aort içinde katettiği mesafedir. Bu aşamadan sonra kan akımını (strok hacmi) hesaplamak için bilinmesi gereken, sistoldeki ortalama aort kesit alanıdır. Aort kesit alanı başta transözefageal ekokardiyografi (EKO) ile ya da monitör içine eklenmiş sürekli M-mod EKO ile (Arrow Hemosonic) ölçülebileceği gibi, hastanın demografik verilerine dayanan nomogramlar aracılığıyla (Deltex Cardiox, Atys Waki) da elde edilebilir (Şekil 1). Transözefageal Doppler ile kardiyak debi ölçümünde, inen aortta sabit bir akım profili olduğu, tüm hücrelerin eşit

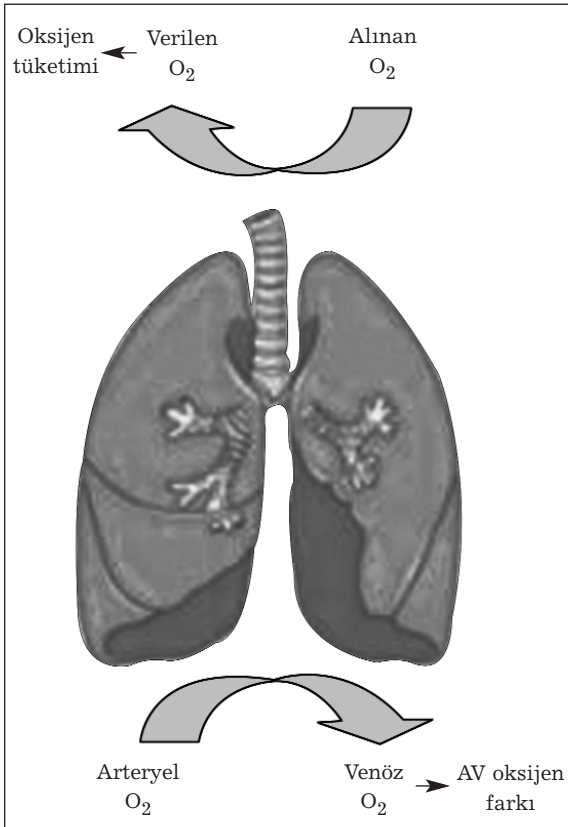


Şekil 1. Transözefageal Doppler ile önce strok mesafesi ölçülüp, ardından sistolde ortalama aort kesit alanı ölçüm ya da nomogramlar aracılığıyla bulunarak strok hacmi hesaplanır.

ve maksimum hızda hareket ettiği, diyastolde aortta akım ihmal edilebilir olduğu ve kan akımının dağılımının sabit oranda (inen aortta %70, brakiosefalik/koroner dolaşımında %30) olduğu öngörülür. Valtier ve arkadaşlarının termodilüsyon, transözefageal Doppler, suprasternal Doppler ve indirekt kalorimetriyi karşılaştırdıkları çalışmada, termodilüsyon ile transözefageal Doppler arasında iyi bir uyum ve sınırlı sistematik hata (bias: 0.24 L/dakika) olduğu bulunmuştur^[22].

Fick Yöntemi

Adolf Fick'in 1870 yılında tanımladığı prensibe dayanarak oksijen tüketimi ve pulmoner arteriyovenöz oksijen farkını kullanarak da kardiyak debiyi ölçmek mümkündür (Şekil 2). Fakat indirekt kalorimetri monitörü kullanımı gerektirmesi ve mekanik ventilatörde %60'tan fazla oksijen soluyan hastalarda oksijen ölçümü yapan paramanyetik alıcıların duyarlılığı-



Şekil 2. Fick prensibine göre bir organda net madde tutulumu ya da salınımı (oksijen tüketimi), organdan geçen kan akımı (kardiyak debi) ile organdaki arteriyovenöz konsantrasyon farkına (AV oksijen farkı) bağlıdır.

nın azalması nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır. Ayrıca, arteriyel ve santral venöz kateterizasyon gerektirmesi nedeniyle, aslında invaziv bir monitörizasyon yaklaşımıdır.

Aralıklı Kısmi CO₂ Tekrar Soluma (Partial CO₂ Rebreathing)

Fick prensibinin CO₂ alışverişine uyarlanmasına dayanır. Teorik olarak eğer hasta atmosferle ilişkisi olmayan bir hazneye bağlanarak solutulursa, bir süre sonra haznedeki CO₂ düzeyi yükselerek venöz CO₂ ile dengelenecektir. Bu nedenle solunum sonu (end tidal) CO₂ düzeyi kullanılarak arteriyel CO₂ yaklaşık olarak öngörülebilir. Pratikte uygulanması son derece zor olan tam tekrar soluma yerine, aralıklı kısmi tekrar soluma devreleri geliştirilmiştir. Bu yöntemde kardiyak debinin tekrar soluma durumunda normalden belirgin bir sapma göstermediği ve pulmoner venöz CO₂ içeriğinin değişmediği öngörülür. Ayrıca, VCO₂ ve ETCO₂ yalnızca gaz alışverişinde bulunan kan akımını yansıttığından bu yöntemde şant oranının bilinmesi gerekir (Şekil 3). Bu amaçla Nunn izoşant tablolarından yararlanılır. Çalışmalar aralıklı kısmi CO₂ tekrar soluma yönteminin de termodilüsyon ile iyi bir uyum gösterdiğine işaret etmektedir^[23,24].

Arteriyel Vuru Biçim (Pulse Contour) Analizi

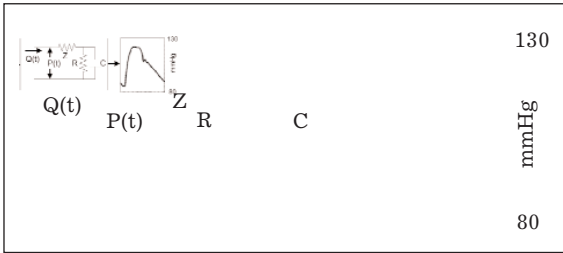
Aort kökündeki kan akımı, periferik vasküler direnç, arteriyel kompliyans ve aortik impedansın etkisi ile periferik arterde belirli bir biçime sahip bir basınç eğrisi oluşturur (Şekil 4). Değişkenler arasındaki ilişki matematiksel olarak modellenebileceği gibi, bu modeldeki parametreleri temsil edecek şekilde yapılan bir elektronik devrenin osiloskopta vereceği eğri de tamamen arteriyel basınç eğrisine benzer. Aort kökündeki akımdan yola çıkarak matematiksel model yolu ile arteriyel vuru eğrisini elde edebildiğimize göre, bunun tersini uygulayıp periferik arteriyel vuru eğrisinden yola çıkarak aort kökündeki akımı hesaplamamız da mümkündür. İşte bu, vuru biçim analizinin temelini oluşturur. Bu noktada direnç, impedans ve kompliyans değerlerinin bilinmesi gerekir. Bu değerler, arteriyel vuru biçimi, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre öngörülerek, kardiyak debi hesaplanır. Fakat öngörülen değerlerin doğruluğundan emin olmak gereklidir. Bu amaçla aralıklı olarak ortalama kardiyak debi ölçülecek gerekli kalibrasyon yapılır. Ortalama kar-

$$C.O. = \frac{\dot{V}CO_2}{C_vCO_2 - C_aCO_2}$$

$$C.O. = \frac{\dot{V}CO_{2N}}{C_vCO_{2N} - C_aCO_{2N}} = \frac{\dot{V}CO_{2R}}{C_vCO_{2R} - C_aCO_{2R}}$$

$$C.O. = \frac{\dot{V}CO_{2N} - \dot{V}CO_{2R}}{[C_vCO_{2N} - C_aCO_{2N}] - [C_vCO_{2R} - C_aCO_{2R}]} = \frac{\Delta\dot{V}CO_2}{\Delta C_aCO_2} = \frac{\Delta\dot{V}CO_2}{\Delta AETCO_2}$$

Şekil 3. Aralıklı kısmi CO₂ tekrar soluma yönteminin temel aldığı matematiksel yaklaşım. Dikkat edilirse büyük ölçüde öngörüler ve matematiksel sadeleştirmelere dayanmaktadır. Yine de termodilüsyon ile iyi bir uyum göstermektedir.



Şekil 4. Akım, periferik vasküler direnç, arteryel kompliyans ve aortik impedansın temsil edildiği bir modelin çıktısı arteryel vuru basınç eğrisini verir.

diyak debinin ölçülmesinde transpulmoner termodilüsyon (PiCCO) ya da lityum klorid dilüsyonu (PulseCO) kullanılır. PiCCO için arteryel ve santral venöz kateterizasyon gerekir. Fakat bu kateterlerin şoktaki hastaların pek çoğunda zaten bulunduğu ve bu yöntemle alışıldık hemodinamik parametrelerin yanında global diastol sonu hacim, intratorasik kan hacmi ve akciğerde ekstrasvasküler sıvı hacminin de hesaplanabildiği düşünülürse, az invaziv bir yöntem olarak yararlı olduğu söylenebilir. PulseCO'da ise farmakolojik dozun çok altında lityum verilmesini takiben arteryel katetere bağlanan bir sensör yolu ile lityum kloridin dilüsyonu hesaplanır. Bu yöntemin güvenilirliği lityum kullananlarda, kas gevşetici infüzyonu yapılanlarda ve sağdan sola şantı olanlarda azalmaktadır. Arteryel basınç eğrisinde sık değişiklikler sık kalibrasyon gerektirmekle birlikte, arteryel vuru biçim analizinin termodilüsyon

ile uyumunun septik şokta ve vazoaktif ilaç tedavisi alan hastalarda dahi iyi olduğu bulunmuştur^[25-27].

Dikkat edilirse, bu daha az invaziv ve sürekli ölçüm yöntemlerinin hepsi de termodilüsyon ile iyi uyum göstermektedir. Fakat invazivlik azaldıkça yöntemin dayandığı öngörüler de artmaktadır. Uyum yeterli olmakla birlikte, bu yöntemlerin hasta tedavisinde ne ölçüde yarar sağlayacakları henüz netlik kazanmamıştır.

Bu noktaya kadar tartışılan yöntemler genel perfüzyon göstergelerini monitörize eden yöntemlerdir. Fakat septik şokta genel perfüzyon normal ya da artmış olsa dahi, bir uç-organ perfüzyonu yetersizliği vardır. Bu nedenle uç organ perfüzyonunu monitörize edecek yöntemler üzerinde de durulmalıdır.

Gastrik Tonometri ve Sublingual Kapnometri

Ucunda mide mukozası ile temas halinde bir silikon balon olan bir gastrik tüp yardımı ile balon içerisine verilen sıvı ve mukozadaki PaCO₂ düzeylerinin zaman içinde eşitlenmesi temeline dayanır. Düşük perfüzyon durumlarında ölçülen intramukozal PaCO₂ düzeyi artıp, intramukozal pH düzeyi düşeceğinden, gastrik tonometri teorik olarak bir uç organ olan mide mukozasının perfüzyonunun iyi bir göstergesidir. Nitekim yapılan çalışmalarda sıvı ve vazoaktif ilaç tedavisinin etkinliği, mekanik ventilatörden ayırma başarısı ve sağkalm yönünden tonometrik verilerin iyi bir gös-

terge olduğu bulunmuş, bu da tedavinin tonometrik verilere göre düzenlenmesinin mortaliteyi azaltacağı düşüncesini doğurmuştur. Fakat bu konuda yapılan çalışmalar gastrik tonometrinin tedaviyi yönlendirmek amacıyla kullanılmasını cesaretlendirecek sonuçlar vermemiştir. Gomersall ve arkadaşlarının, APACHE II skoru ortalama 24 olan 210 hasta üzerinde yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada, standart tedavi sonrası pHi < 7.35 olan hastalara 24 saat süreyle kolloid ve dobutamin tedavisi verilmiş, fakat bu yaklaşımın sağkalım, yoğun bakımda kalış, hastanede kalış ve çoklu organ yetmezliği gelişimi açısından olumlu bir etkisinin olmadığı bulunmuştur^[28]. Ayrıca, vazoaaktif ajanların gastrik pHi üzerinde farklı ve öngörülemeyen etkiler yaptığı da bilinmektedir^[29].

Weil ve arkadaşları sublingual PaCO₂ düzeylerinin şokta sağkalım, kan laktat düzeyleri ve şok bulguları ile iyi bir uyum gösterdiğini ve tedaviye yanıtı da duyarlı şekilde yansıttığını bulmuşlardır^[30].

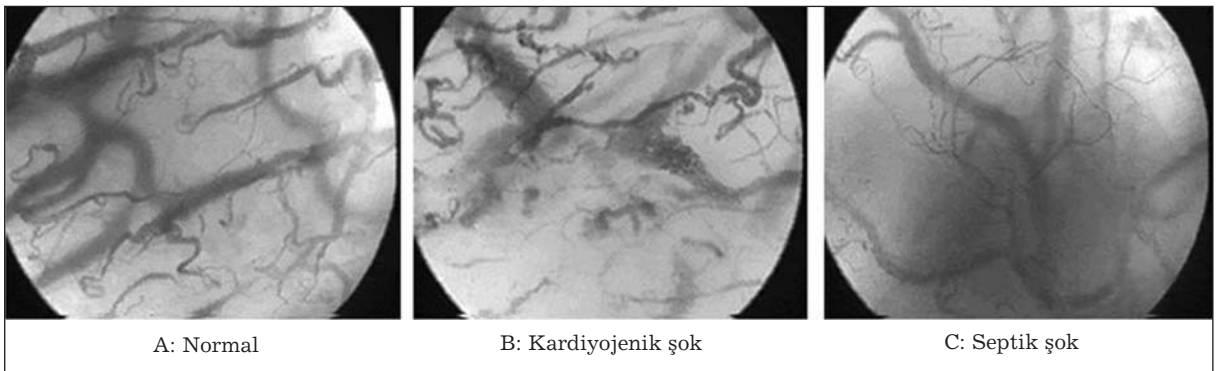
Ortogonal Polarizasyon Spektral Görüntüleme (OPS)

OPS dil altı, yanak mukozası ve enterostomi ağzı gibi doğrudan erişilebilir mukozal yüzeylerde mikrodolaşımın yeni bir epiillüminasyon tekniği ile görüntülenmesine ve dolaşım ile ilgili sayısal ölçümler yapılmasına dayanır. Bu yöntemde hemoglobinin absorpsiyon aralığında (548 nm dalga boyunda) ışık dokuya gönderilir. Bu ışık hemoglobin içeren damarlarda depolarize edilerek yansıtılırken, hemoglobin içermeyen dokulardan polarize şekilde yansıtılır. Birinciye dik olarak yerleştirilen ortogonal

polarizör yalnızca depolarize ışığın geçişine izin verdiğinden, oluşan görüntü vasküler yatağa ait görüntüdür^[31]. Bu yolla floresan boya kullanmadan transillüminasyon benzeri bir görüntü elde edilir (Resim 1). Bu yöntem hemoglobini görüntülemek için optimize edilmiş olduğundan lökositler ile ilgili bilgi vermemektedir. Fakat ileride lökosit-endotel ilişkisinin ve makromoleküler kaçışın da doğrudan görüntülenebileceği düşünülmektedir. Günümüzde floresanla işaretlenmiş FITC dekstran verilerek venüler segmental çap, venüler alyuvar hızı, akım, fonksiyonel kapiller dansite ve makromoleküler kaçış ölçülebilmektedir. Fonksiyonel kapiller dansite doku perfüzyonu ve dolaylı olarak oksijen erişimini yansıtırken, makromoleküler kaçış doku hasarı ve iskemi reperfüzyon hasarında hücre ölümü ile ilişkilidir. Bu yöntemin yoğun bakım hastalarında kullanımı konusunda tek sorun hasta ya da kullanıcıdan kaynaklanan hareket artefaktlarıdır^[32].

Sitopatik Hipoksi ve “Near Infrared Spectroscopy (NIRS)”

Aerobik metabolizmada Krebs döngüsünün ilk basamağı pirüvat dehidrogenaz (PDH)'in sentezlediği basamaktır. Bu yolla pirüvat asetil-CoA'ya çevrilerek Krebs döngüsüne girer. Pirüvat dehidrogenazın aktivitesi enzimatik olarak kontrol edilmektedir. PDH fosfotaz enzimin aktivitesinin arttırırken, PDH kinaz tarafından fosforilasyon enzimi inaktive eder. Vary ve arkadaşları, sepsiste PDH kinaz aktivitesinin arttığını ve buna bağlı olarak pirüvat dehidrogenaz aktivitesinin azaldığını, bu nedenle septik şokta ölçülen kan laktat düzeyindeki artışın yalnızca perfüzyon yetersizliğine değil, metabolize edilemeyen pirüvatın laktata çevrilmesi-



Resim 1. Ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme. Kardiyojenik ve septik şokta kapiller dansite ve akım azalmıştır. Septik şokta hiperdinamik dönemde büyük kapillerlerde akım artmış olabilir.

ne de bağlı olduğunu göstermişlerdir^[33,34]. Yani sepsiste hücreye yeterli oksijen eriştilse dahi, metabolik düzeyde sorunlar nedeniyle bu oksijen aerobik metabolizmada kullanılamamaktadır. Bu durum sitopatik hipoksi olarak adlandırılır. Sitopatik hipoksiye neden olan diğer metabolik sorunlar; nitrik oksit yoluyla sitokrom a1a3 inhibisyonu, peroksinitrit yoluyla mitokondriyal enzim inhibisyonu ve en önemlisi poli(ADP-riboz)polimeraz (PARP-1) aktivasyonu yoluyla NAD+/NADH içeriğinin azalmasıdır^[17]. Sitopatik hipoksi, septik şokta genel ve uç-organ perfüzyonu göstergelerinin yeterliliğini sınırlayan bir etkidir. Doğrudan mitokondriyal metabolizmanın monitörize edilebilmesi ise NIRS ile mümkündür. NIRS ile mitokondriyal sitokrom a1a3'ün oksidasyon düzeyi ve reoksidasyon hızı monitörize edilir. Bu yolla hem oksijen erişimi hem de oksidatif metabolizma ile ilgili bilgi elde edilebilir^[35,36].

Sepsis ve septik şokun tedavisinde kaynak kontrolü, antibiyotik tedavisi gibi genel yaklaşımlar dışında sıkı glikoz kontrolü ve insülin tedavisinin de yeri olduğu bilinmektedir^[37,38]. Burada, doğrudan şok tedavisi ile ilgili olan konular irdelenecektir.

TEDAVİ

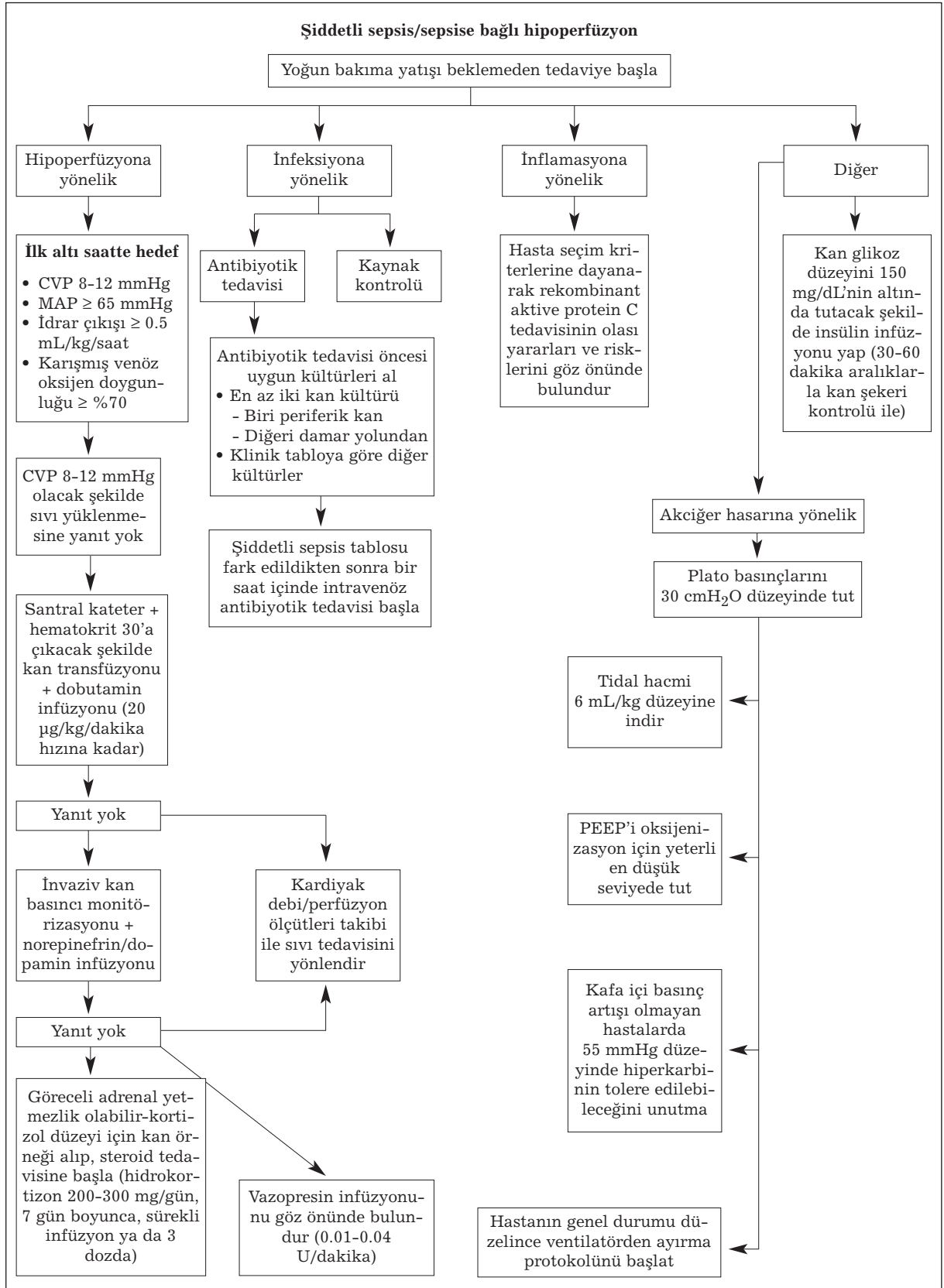
Sıvı Tedavisi

Septik şok çoğunlukla göreceli ya da tam sıvı açığı ile birlikte. Bu açık dışarıya (kusma, terleme gibi) ya da içeriye (peritonit) kayıplara bağlı olabileceği gibi, vazodilatasyon ve periferik göllenmenin etkisiyle de olabilir. Deneysel ve klinik septik şokun erken evreleri düşük doluluk basınçları ve düşük kardiyak debi ile karakterizedir. Hiperdinamik tablo ancak sıvı replasmanından sonra belirginleşir. Bu nedenle septik şokun tedavisinde ilk aşamada kan ve plazma hacmini arttırarak kardiyak debiyi yükseltmek hedeflenmelidir. Sepsise bağlı miyokard depresyonuna rağmen, sıvı resüsitasyonu ile kardiyak debi %25-40 oranında arttırılabilir^[39]. Sıvı resüsitasyonunda kolloidleri kullanarak hedeflenen doluluk basınçları ve doku perfüzyonuna daha düşük hacim ve daha kısa sürede erişmek mümkün olmakla birlikte, kolloid solüsyonların pahalı olması kullanımını sınırlar. HES solüsyonlarının, dallı zincir yapıları ile endotelial hücreler arası açıklıkları tıkayarak kapiller kaçığı azalttığı ve endotel aktivasyonu ve koagülasyonu azalttığı yolunda

bulgular mevcuttur. Fakat yüksek hacimde HES solüsyonu kullanılan septik şoktaki hastalarda mortalitede bir değişiklik olmazken, böbrek yetmezliği oranının arttığı görülmüştür. Hipertonik albumin solüsyonunun üçüncü boşluğa kayıpları azaltacağı düşünülürse de "Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers"ın meta-analizinde albumin kullanımının yoğun bakımda mortaliteyi arttırdığını bulmuştur (RR 1.68)^[40]. Septik şokta kristalloid ya da kolloid solüsyonların kullanılması netlik kazanmış değildir^[41].

Vazopresör Tedavi

Sıvı tedavisine yanıt vermeyen ya da hayatı tehdit edecek düzeyde olan hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğunda vazopresör tedaviye başlanmalıdır^[41,42]. İlk seçilecek vazoaaktif ilaç dopamindir. Fakat sepsiste beta-adrenerjik uyarıya kronotropik duyarlılığın arttığı unutulmamalıdır. Taşikardi ve taşiaritmiler yanında, miyokardın oksijen ihtiyacında da belirgin bir artış olabilir. Ayrıca, dopaminin gastrointestinal sistemde prekapiller vazokonstrüksiyona yol açarak mukozal iskemiye derinleştiği düşünülmektedir. Dopaminin lenfosit proliferasyonu ve immünglobulin sentezini inhibe ederek ve lenfosit apoptozunu indükleyerek istenmeyen immünolojik sonuçlar doğurabileceği de bilinmektedir. Septik oligürik hastalarda düşük doz dopamin kullanılmasının bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Norepinefrin ve dobutamini birlikte kullanmanın kardiyak debi ve periferik vasküler direnci arttırdığı ve şiddetli sepsiste doku oksijenizasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Epinefrin ve fenilefrinin septik şokta kullanımı sınırlıdır. Epinefrin serum pH'sında düşüşe ve laktat düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Bu etkisi, artmış glikojenoliz yanında ciddi periferik vazokonstrüksiyona yol açmasına bağlı olabilir. Dopeksamin, beta-2 ve dopaminerjik etkisi ile splanknik perfüzyonu arttırırsa da septik şokta kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Katekolaminlerin etkisiz kaldığı durumlarda fosfodiesteraz inhibitörleri ve vazopresin kullanılabilir. Vazojenik şokun patofizyolojisinde pitüiter bezde vazopresin düzeylerinin azaldığı ve vazopresinin kan basıncında düzelme sağladığı bilinmektedir. Fakat vazopresinin neden olduğu belirgin periferik ve intestinal vazokonstrüksiyon kullanımını sınırlar^[43,44]. Teorik



Şekil 5. Şiddetli sepsis ve septik şokta tedavi yaklaşımı.

olarak nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve metilen mavisi de diğer tedavilere yanıt vermeyen septik şokta yararlı olabilir. Fakat nitrik oksit immünolojik savunma mekanizmalarında pek çok aşamada rol aldığından, nitrik oksit inhibitörlerinin kullanımının nasıl sonuç vereceğini kestirmek mümkün değildir.

Kortikosteroidler

Membran stabilizasyonu yoluyla etki göstereceği düşünülen steroidlerin, yüksek dozda uygulandıklarında sağkalımı arttırmadıkları gibi, ikincil infeksiyonlara yol açarak sepsiste klinik gidişi olumsuz etkiledikleri bilinmektedir^[45]. Annane ve arkadaşlarının çalışmasında, fizyolojik dozlarda steroid verilen hastalarda mortalite ve vazopresör ihtiyacının azaldığının gösterilmesi, sepsiste rölatif adrenal yetmezlik kavramının gündeme gelmesine ve steroidlerin sepsis tedavisine yeniden girmesine yol açmıştır^[46]. Diğer çalışmalar da steroid tedavisinin dirençli septik şokta komplikasyonları artırmaksızın, vazopresör gereksinimini ve organ disfonksiyonunu azalttığını göstermektedir^[47-50]. Bu etkinin rölatif adrenal yetmezlik gelişen hastalarda adrenerjik reseptör ekspresyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yıldız ve arkadaşlarının, Erciyes Üniversitesi'nde halen devam eden çalışmalarının erken sonuçları bu açıdan ilginçtir. Bu çalışmada 10 gün süreyle, 5 + 2.5 mg dozunda prednizolon kullanılan hastalarda mortalitenin %20 azaldığı, fakat bu etkinin kortikotropin testine yanıtın ve vazopresör kullanımından bağımsız olduğu bulunmuştur^[51]. Bu da fizyolojik dozda steroidlerin sepsiste, adrenerjik reseptör ekspresyonunu arttırmak dışında mekanizmalarla da etki gösterdiklerini düşündürmektedir.

Aktive Protein C (APC)

Koagülasyon sisteminin sepsis patofizyolojisinde oynadığı rol bilinmekle birlikte, antitrombin III ve doku-faktörü inhibitörü ile yapılan klinik çalışmalarda sepsis ve septik şokta sağkalımda olumlu bir etki görülmemiştir. APC'nin şiddetli sepsis ve septik şok tedavisinde etkinliğini araştıran PROWESS çalışmasında ise bu ilacın (drotrekogin-alfa), 28 günlük mortaliteyi %30.8'den %27.4'e düşürdüğü bulunmuştur^[52]. Bu ölüm riskinde göreceli olarak %19.4'lük azalmaya denk gelmektedir. Çalışmanın dizaynı, ara aşamada çalışmaya dahil edilme kuralları konusunda yapılan değişiklik-

ler ve bu aşamada ilacın üretildiği hücre kültürünün değiştirilmiş olması gibi eleştiriler olmakla birlikte, ilaç FDA'dan onay almış ve devam eden ileri klinik çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır^[53,54]. Bununla birlikte, şiddetli sepsis ve septik şokta mortaliteyi bu düzeyde azalttığı yolunda veriler olan bu ilacın, iyi seçilmiş hastalarda kullanılmasının uygun olacağı ortadadır.

KAYNAKLAR

1. Shoemaker WC. Recent additions to the knowledge of the cause and management of shock. *Surg Clin North Am* 1962;42:342-61.
2. Garrison RN, Spain DA, Wilson MA, Keelen PA, Harris PD. Microvascular changes explain the "two-hit" theory of multiple organ failure. *Ann Surg* 1998;227:851-60.
3. Dalen JE, Bone RC. Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA* 1996;276:916-8.
4. Boldt J. Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Critical Care* 2002;6:52-9.
5. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 1993;21:218-23.
6. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ. Resuscitation of multiple trauma and head injury: Role of crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med* 1994;22:1610-5.
7. Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1987;92:721-7.
8. Zion MM, Balkin J, Rosenmann D, et al. Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5841 patients in the SPRINT Registry. SPRINT Study Group. *Chest* 1990;98:1313-4.
9. Guyatt G. A randomized control trial of right-heart catheterization in critically ill patients. Ontario Intensive Care Study Group. *J Intensive Care Med* 1991;6:91-5.
10. Connors AFJ, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996;276:889-97.
11. Taylor RW Jr, Calvin JE, Matuschak GM. Pulmonary artery catheter consensus conference: The first step. *Crit Care Med* 1997;25:2060-3.
12. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1998;94:1176-86.
13. Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.

14. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
15. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
17. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Critical Care* 2002;6:491-9.
18. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-92.
19. Bland MJ, Altman DJ. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
20. Berton C, Cholley B. Equipment review: New techniques for cardiac output measurement-oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Critical Care* 2002;6:216-21.
21. Dobb GJ, Donovan KD. Non-invasive methods of measuring cardiac output. *Intensive Care Med* 1987;13:304-9.
22. Valtier B, Cholley BP, Belot J, de la Coussaye J, Mateo J, Payen D. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:77-83.
23. van Heerden PV, Baker S, Lim SI, Weidman C, Bulsara M. Clinical evaluation of the non-invasive cardiac output (NICO) monitor in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:427-30.
24. Maxwell RA, Gibson JB, Slade JB, Fabian TC, Proctor KG. Noninvasive cardiac output by partial CO₂ rebreathing after severe chest trauma. *J Trauma* 2001;51:849-53.
25. Linton RA, Band DM, Haire KM. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth* 1993;71:262-6.
26. Linton NW, Linton RA. Estimation of changes in cardiac output from the arterial blood pressure waveform in the upper limb. *Br J Anaesth* 2001;86:486-96.
27. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltehauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999;27:2407-12.
28. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: A prospective, randomized, controlled therapy. *Crit Care Med* 2000;28:607-14.
29. Silva E, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 1998;26:1749-58.
30. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al. Sublingual capnometry: A new noninvasive measurement for diagnosis and quantification of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
31. Messmer K (ed). Orthogonal Polarization Spectral Imaging. A new tool for the observation and measurement of the human microcirculation. *Progress in Applied Microcirculation*. Basel, Karger, 2000, Volume 24.
32. De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Use of orthogonal polarization spectral imaging in intensive care. In: Messmer K (ed). *Orthogonal Polarization Spectral Imaging*. *Progress in Applied Microcirculation*. Basel, Karger, Volume 24, 2000:104-9.
33. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986;250:634-40.
34. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: Effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89-94.
35. Simonson SG, Welty-Wolf K, Huang YT, et al. Altered mitochondrial redox responses in gram negative septic shock in primates. *Circ Shock* 1994;43:34-43.
36. Guery BP, Mangalaboyi J, Menager P, Mordon S, Vallet B, Chopin C. Redox status of cytochrome a₃: A non-invasive indicator of dysoxia in regional hypoxic or ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 1999;27:576-82.
37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
38. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
39. Packman MJ, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:165-9.
40. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*. *BMJ* 1998;317:235-40.
41. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:80-92.
42. Marik PE, Varon J. Sepsis. In: Irwin, Rippe (ed). *Intensive Care Medicine*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:1822-33.
43. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-82.
44. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
45. 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.
46. 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.
47. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
48. 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.
49. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:33.
50. Keh D, Weber-Carstens S, Böhnke T, et al. Effects of stress-dose hydrocortisone therapy in septic shock (part I): Influence on hemodynamic stability and plasma nitrite/nitrate levels. Preliminary results of a double blind, randomised, placebo-controlled cross-over study. *Crit Care* 1999;3:51-6.
51. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Kelestimur F, Tutus A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002;6:251-8.
52. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
53. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347: 1027-30.
54. CDER 2001 meeting documents. Rockville, Md.: FDA Dockets Management Branch, 2001 (Accessed November 16, 2002, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm# Anti-Infective>.)