

# KONUŐMA ÖZETLERİ

*ABSTRACTS*

**16. ULUSAL DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER  
YOĞUN BAKIM KONGRESİ, KASIM 2019**  
***16<sup>th</sup> NATIONAL CONGRESS OF THE TURKISH SOCIETY OF MEDICAL  
AND SURGICAL INTENSIVE CARE MEDICINE, NOVEMBER 2019***

---

**8. AVRASYA YOĞUN BAKIM TOPLANTISI, KASIM 2019**  
***8<sup>th</sup> EURO-ASIAN CRITICAL CARE MEETING, NOVEMBER 2019***

# VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE İNHİLE ANTİBİYOTİKLERİN YERİ

Doç. Dr. Nalan ADIGÜZEL

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

**P**nömoni, en sık görülen hastane kökenli enfeksiyon olup ventilatör ilintili pnömoni (VİP) bu vakaların yaklaşık %39'unu oluşturur. Mortalite ortalama %10 olmakla birlikte eğer çok ilaca dirençli organizmalara (MDR) sekonder gelişti ise mortalite daha yüksektir. MDR organizmalara etkili intravenöz (IV) antibiyotik seçenekleri sınırlı olduğundan, inhalasyon yoluyla antibiyotik verilmesine ilgi artmıştır.

İnhale antibiyotikler (IA) 1940 yılından beri çeşitli respiratuvar enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakla birlikte sadece dört antibiyotik FDA (food and drug administration) ve European Medicine onayı almıştır:

- Amikasin lipozomal inhalasyon süspansiyonu: mikobakteri avium kompleks akciğer hastalığı
- Aztreonam
- Kolistin
- Tobramisin (kistik fibrozis tedavisinde)

Etkin antimikrobial tedavi için enfeksiyon bölgesinde etkili ilaç konsantrasyonuna ulaşmak gerekir. Derin hava yollarında etkili konsantrasyona ulaşabilmek için yüksek, toksik dozda IV ilaca ihtiyaç vardır. İnhale antibiyotik uygulaması ile direkt akciğerde yüksek konsantrasyonda ilaç depolanabilir, dolayısıyla patojenler supraethal konsantrasyonda ilaca maruz kalırlar, böylece potansiyel sistemik toksisite azalır. Geniş alveolar yüzey (100m<sup>2</sup>) ve ince epitel yüzeyi (0.2-0.7µm) inhale ilaçların pulmoner depozisyonu için uygun ortamdır. İnhale tedaviyi direkt havayollarını hedef alır, artmış ve sürekli lokal konsantrasyon sağlar, böylece terapötik indeks artar, etki ortaya çıkması daha hızlı olur. Bu teorik avantajlara rağmen, pratik olarak klinik veriler güçlü değildir.

İnhale edilen antibiyotiklerin akciğerde depolanması 3 ana parametreye bağlıdır: havayolu anatomisi, hastanın ventilasyonu ve aerosolün özellikleri. Aerosol özellikleri modifiye edilebilir ve ilaç depolanmasında etkisi yüksektir. İnhale edilen ilacın alveolden zengin periferik akciğer alanlarına

ulaşabilmesi için 1-5µm boyunda olması gereklidir. Optimal olarak inhale antibiyotikler yavaş ve derin inhalasyon ile verilmelidir. İlacın ancak %10 nominal dozu akciğerlere ulaşabilmektedir. İlaçlar nebulizerler (jet, vibrating mesh ya da ultrasonik), ölçülü doz inhaler (MDI) ya da kuru toz inhaler (DPI) şeklinde verilebilir.

IDSA/ATS (Infectious Disease Society of America / American Thoracic Society ) 2016 yılında yayınlanan rehberinde; hastane kökenli pnömoni (HAP) ve VAP için sistematik literatür taraması ve çalışmaların metaanalizi yapılmış, dokuz çalışma metaanalize alınmış. Rehber komitesi zayıf öneri olarak 'aminoglikozid ya da polimiksinlere hassas gram (-) bakterilerin neden olduğu pnömonilerde sistemik antibiyotiklerle beraber inhale antibiyotikler kombine edilebilir' şeklinde önermişlerdir.

Rehber, gram (-) basillere bağlı gelişen VAP'de ek olarak inhale antibiyotik tedavide eklenmesinin klinik kür oranını artırdığı fakat maliyeti de artırdığını bunun yanında mortalite ve antibiyotik direncine etkisinin olmadığını vurgulamıştır. Potansiyel faydasının yan etki ve maliyetten daha fazla olduğuna kanaat getirilmiştir. Fakat güncel bilgiler ışığında hala bilinmeyenler mevcut (optimal doz, optimum ilaç verme sistemi, fayda görecektir hasta grubu gibi). Bu nedenlerden dolayıdır ki, ek inhale antibiyotik tedavi seçilmiş fayda görmesi en olası olan hastalara verilmelidir; özellikle sadece IV yolla verildiğinde etkinliği sınırlı olan ilaçlara (amikasin, kolistin) hassas suşlarla gelişen VAP'de tercih edilmelidir. Ayrıca IV antibiyotik tedaviye yanıt vermeyen vakalarda son çare olarak inhale antibiyotikler tercih edilebilir.

İnhale antibiyotiklerin optimal verilme şekli ve dozu ile ilgili acil bilgiye ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmaların, inhale antibiyotik uygulaması IV antibiyotik uygulama süresini kısaltacak mı? rezistans gelişmesini etkileyecek mi? gibi sorulara cevap bulması beklenmektedir.

# SEPSİS İLİŞKİLİ HİPOTANSİYONDA KISITLI SIVI RESÜSİTASYONU

**Dr. Öğrt. Üyesi İsmail Hakkı AKBUDAK**

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli*

**S**epsis enfeksiyona konak yanıtının disregülasyonunun neden olduğu yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanır. Sepsisli bir kısım hastalar vazodilatasyon ve miyokardiyal depresyon gibi doku perfüzyon bozukluğuna neden olan faktörlere bağlı olarak hipotansiyon geliştirir. Septik şok terimi enfeksiyon varlığında akut dolaşım yetmezliği durumunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Yakın zamanda güncellenen Sepsis ve Septik Şok için Uluslararası Sepsis Tanımları III kılavuzunda, bu terim altta yatan dolaşım ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi büyük oranda artırdığı hasta alt kümesi için saklanmıştır. Sepsis patogenezinin hücrel ve mikro-dolaşım değişikliklerinin önemini fark edilmesi ile septik şok için artık eşik kan basıncı değeri tanımlanmamaktadır. Terminolojide bu değişikliklere karşın, SSC kılavuzunda önerildiği üzere hipotansiyon/hipoperfüzyon kanıtlarına sahip sepsis hastasına konvansiyonel ilk yaklaşım 30 ml/kg izotonik kristalloid hızla intravenöz (İV) infüzyonu olmaya devam eder. Bu yaklaşımın mantığı dolaşım hacmini onarmak ve kardiyak ön yükü optimize ederek atım hacmini artırmaktır. Bunu destekleyen klinik çalışma yoktur; ancak, kritik hastalıkta sıvı fizyolojisine ilişkin anlayışımızdaki gelişmeler altta yatan varsayımları sorgular [1].

## Konvansiyonel Yaklaşımın Sorunları

Tarihsel olarak, septik şok basitçe doku hipoperfüzyonu ile eş anlamlı basit bir terim olarak anlaşılıyordu; ancak, sendromun bunun çok ötesinde olduğu gösterilmiştir. Bu aşırı basitleşmeye çok sayıda kanıt karşı çıkmaktadır:

- Resüsitasyon uygulanmama durumunda yapılan insan çalışmalarının kısıtlılığına karşın, sepsis hastalarında kalp debisi korunabilir, artabilir veya baskılanabilir [2],
- Kritik hastalıkta İV sıvı yüklemesi, varsa, kalp debisi üzerine çok az etkiye sahiptir ve kan basıncındaki herhangi bir artış uzun süreli değildir [3],
- Sepsisin deneysel modellerinde veya klinik çalışmalarda hücrel hipoksi gözlenmez,
- Sepsiste organ yetmezliği hipoksi/hipoperfüzyon ile ilişkisiz biçimde, yapısal mitokondriyal değişiklikler ve azalan oksijen tüketimi dahil, hücrel disfonksiyonu kapsar,
- Sepsisin patogenezinde vasküler endotelyum dahil mikro-dolaşım anahtar rol oynar. Bu mikro-dolaşım değişimleri kan basıncı gibi makro-dolaşım göstergeleri ile ilişkili değildir [4],

Hipotansiyon ve/veya yüksek serum laktatinin eşlik ettiği sepsisin kesin olarak bir şok durumu olmaktan ziyade hemodinami ve metabolizmada adaptif değişim olduğu öne

sürülmektedir [1]. Bu nedenlerle bu çalışmanın ilgilendiği klinik fenotipi tanımlamak için septik şoktan ziyade sepsis ilişkili hipotansiyon terimini kullandık. Terminolojiden bağımsız olarak, sabit, yüksek hacimli intravenöz sıvı uygulayarak kalp debisini artırmaya çalışmak teorik bir temele sahip görünmemektedir.

## Liberal sıvı uygulaması zarar oluşturur mu?

Giderek artan gözlemsel kanıtlar intravenöz uygulanan sıvıların yersiz kullanımı ile sepsiste organ desteği gereksinimi ve mortalite dahil olumsuz sonuçlarla ilişkilendirmiştir. FEAST çalışması sepsis ve hipoperfüzyon bulunan 3400 çocuğu (medyan yaş, 24 ay) kristalloid sıvı veya albümin ile sıvı resüsitasyonuna veya katılımcıların bolus olmaksızın sadece idame sıvı aldığı kontrol koluna randomize etmişti [5]. Perfüzyon göstergelerinde erken iyileşmeye karşın 48.saatteki mortalite oranı sıvı bolusu alan grupta bolus almayan gruptan %50 daha yüksekti (%10,6'ya karşı %7,3). Bu çalışma Sahra Altı Afrika'da düşük kaynaklar ile yapılmıştı. Sonuç olarak, invazif organ desteğine erişim yoktu, katılımcıların yarısında malarya vardı ve üçte birinde ciddi anemi vardı. Bu faktörler yoğun bakımın kolayca ulaşılabildiği endüstrileşmiş ülkelerdeki erişkinler için sonuçlara ilişkin yorumlanmasını önler. Yine de, FEAST sepsiste bolus sıvı resüsitasyonuna ilişkin tek randomize, klinik çalışmadır ve bu yaklaşımın eleştirel yeniden değerlendirmesini teşvik etmiştir [5].

## Intravenöz yoldan uygulanan sıvı neden zararlı olabilir?

Intravenöz sıvıların uygunsuz uygulamasının zararlı olabileceği bir dizi mekanizma vardır:

- Ventilator desteği gereksiniminde artışa yol açan doku ödemi, bağırsak organizmalarının artan translokasyonu ve perfüzyonu bozan renal venöz basınç artışı,
- Kapalı kapiller yatakların açılması sistemik dolaşımın sitokinden zengin kan ile dolmasına yol açarak sistemik inflamasyonu şiddetlendirir,

## Alternatif yaklaşım

Noradrenalin gibi vazopresör ilaçlar on yıllardır damar tonusunu artırmak ve septik şokun klasik dağılımsal tablosunu oluşturan vazodilatasyon ve azalan art yükü geri döndürmek için kullanılmaktadır. Tipik olarak, vazopresör infüzyonu SSC kılavuzlarına göre en az 30 ml/kg İV sıvı yüklemesine rağmen devam eden kritik hipotansiyonu geri döndürmek için ikinci sıra yaklaşım olarak kullanılmaktadır [1]. Vazopresörlere başlamak için optimal zamanlama klinik kararın konusudur;

sıvılara benzer şekilde, bu spesifik soru sepsiste randomize çalışma konusu olmamıştır. Yetersiz sıvı resüstasyonu uygulanan hastalarda vazopresör kullanımının potansiyel zararlı etkileri ile birlikte ilaçların santral venöz yoldan uygulanması gibi operasyonel gereksinimler vazopresörlerin zamanında kullanımında tereddüte yol açar. Aksine, sepsisle ilişkili hipotansiyon bulunan birçok hasta en azından başlangıçta intravenöz sıvı uygulamasına yanıt verir ve vazopresörlere başlama ve az bulunan kritik bakım yatağına yatış gereksiniminden kaçınılabılır. Bu kaygılar kısa süreli periferik vazopresör uygulamasının güvenliğine ilişkin ortaya çıkan kanıtlar güçlenmiştir. Ek olarak, düşük dozlarda verildiğinde, noradrenalin venöz kapasitansı etkiler, bu şekilde kardiyak ön yükü artırır ve ekzojen sıvı uygulama gereksinimi olmaksızın fizyolojik hacim uyarısı olarak davranır [6].

Fazla sıvı uygulaması daha kötü sonuçlara yol açar ve tek klinik çalışmada bolus sıvı tedavisi ile mortalite artışı göstermiştir [5]. Bununla birlikte, nesiller boyu hekimler şokun ilk sıra tedavisi olarak IV sıvı bolusu reçete etmeye koşullanmıştır. Son 20 yılda sepsis mortalitesindeki kayda değer düşüşler sepsis için liberal sıvı uygulaması dahil protokole bağlanmış resüstasyonun kullanılmaya başlanması ile ilişkilendirilmiştir. Waechter ve arkadaşları intravenöz yoldan uygulanan sıvı hacminin ve vazopresöre başlama zamanlamasının mortalite üzerindeki etkisini 2000'den fazla YBÜ hastasında geriye dönük analiz etmiştir [7]. Yazarlar, ilk 6 saatte erken, yüksek hacimde sıvı resüstasyonu, takip eden 6-24 saatte orta düzeyde sıvı uygulamasının ve zamanında vazopresöre başlanmasının en düşük mortalite ile ilişkili olduğunu buldu. Bununla birlikte, mortalitedeki düşüşün intravenöz uygulanan sıvıların sonucu mu yoksa buna rağmen mi oluştuğu belirsizdir. Bu yüzden, şu anda, sepsis ilişkili hipotansiyon bulunan hastalarda liberal veya konservatif sıvı-hacim resüstasyonu açısından denge vardır. YBÜ'ne yatırılan hastalarda sepsis sıklığı ve bu hastalarda intravenöz sıvıların yaygın kullanımı düşünüldüğünde, hekimlere rehberlik etmesi ve hasta sonuçlarının optimize edilmesi için yüksek kaliteli klinik verilere gereksinim vardır.

Bu yaklaşımın mortalite gibi klinik temelli sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmak için büyük, çok-merkezli bir klinik çalışma gerektiği için yaklaşımın klinik kabul edilebilirliğini, protokole uyumu ve ortalama sıvı hacminde klinik olarak önemli farklar olup olmadığını göstermek için çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
2. Cioccarli L, Luethi N, Weber U, Hilton A, Takala J, Bellomo R. The native-cardiac output in human sepsis: a systematic review. *Crit Care Resusc*. 2016;18:148-56.
3. Bihari S, Teubner DJ, Prakash S. Fluid bolus therapy in emergency department patients: indications and physiological changes. *Emerg Med Australas*. 2016;28:531-7.
4. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9Suppl 4:S13.
5. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2483-95.
6. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care*. 2010;14:R142.
7. Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, Marshall J, Dodek P, Arabi Y, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med*. 2014;42:2158-68.

# DİYALİZ TRAVMASININ ÖNLENMESİ: OPTİMAL DOZ?

**Dr. Emre AYDIN**

*Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır*

**A**kut böbrek hasarı (ABH), hem dahili hem de cerrahi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) çeşitli etyolojilerle meydana gelen, sık görülen, morbidite ve mortaliteyi arttıran ancak önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir klinik sendromdur. Renal fonksiyon göstergelerindeki minör değişikliklerden, renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimine kadar değişen geniş bir spektrumu kapsar. ABH tanısı; serum kreatinin seviyesinde artış ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır. Bu nedenle, ABH'nın tanı ve sınıflamasında standart olarak kullanılmak üzere, son on yıl içerisinde RIFLE sistemi, AKIN kriterleri ve son olarak ise, 2012 yılında KDIGO'nun ABH kılavuzu yayınlanmıştır. KDIGO'ya göre ABH; serum kreatinin düzeyinde 48 saat içerisinde 0,3mg/dl'den fazla artış olması veya serum kreatinin düzeyinde son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen veya tahmin edilen bazal değere göre 1,5 kattan fazla artış olması veya idrar miktarının 6 saat süre ile 0,5ml/kg/saat'ten az olması olarak tanımlanır (1).

Yapılan geniş çaplı çalışmalarda bildirildiği üzere RIFLE, AKIN veya KDIGO kriterlerinin tanımladığı ABH insidansı tüm hastane ortalamalarında %5-7 iken YBÜ'de % 35.4 ile %74.5 arasında değişmektedir (2). Mortalite ABH olanlarda 3-5 kat artmıştır. ABH gelişen hastaların yaklaşık %15'inde RRT gereksinimi olur (3). YBÜ'de ABH en sık sepsis, hipovolemi, nefrotoksik ilaçlar, kontrast maddeler, postoperatif nedenlere bağlı gelişmektedir.

YBÜ'de RRT amacı; sıvı, elektrolit, asit-baz dengesini sağlamak, üremik solütleri uzaklaştırmak, böbreği yeni bir hasardan korumak, gerekli destek tedavisinin (nutrisyon, ilaçlar, sıvı, kan ürünleri vb.) verilmesini sağlamaktır. RRT reçetesi verirken dikkat edilmesi gereken hususlar; aralıklı mı-sürekli mi, uygun RRT dozu, optimal materyallerin seçimi (diyaliz makinesi, membran, vasküler erişim) ve RRT başlama zamanıdır (erken-geç).

YBÜ'lerinde ABH gelişen hastalarda yaygın olarak uygulanan Aralıklı Hemodiyaliz (HD), Periton diyalizi (PD) ve Sürekli Renal Replasman Tedavileri (SRRT) olmak üzere üç önemli RRT yöntemi vardır. YBÜ'deki hastalar; hemodinamik sorunlar, inotropik ve vazopressör ilaçları kullanma gerekliliği veya hipotansiyon nedeniyle aralıklı HD tedavisini tolere edemeyebilirler. Aralıklı HD tedavisi sırasında meydana gelebilecek hipotansiyon atakları böbreğe giden kan akımını bozarak renal iskemiyi arttırabileceğinden bu hastalar yakından izlenmelidir. PD tedavisi aralıklı HD tedavisi yapılamayan durumlarda kullanılabilirken beraber son yıllarda kullanımı giderek azalmıştır. SRRT, bozulmuş böbrek işlevlerini kompanse etmek üzere 72 saate kadar aralıksız uygulanabilen ideal bir RRT yöntemidir. SRRT özellikle multiorgan yetmezliği ile birlikte

gelişen ABH tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir. YBÜ'de takip edilen ABH olgularından hemodinamik dengesizlik, intrakranial hipertansiyon, aşırı sıvı yüklenmesi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda aralıklı HD yerine SRRT tercih edilmelidir.

YBÜ'de RRT'nin başlatılması için en uygun zaman ve endikasyonlar konusunda belirsizlik vardır. Ancak azotemi (üre  $\geq$  100mg/dl), üremik komplikasyonlar (ensefalopati, perikardit, kanama), sıvı yüklenmesi (ABH+diüretik dirençli organ ödemi  $\rightarrow$  akciğer ödemi), asidoz (serum pH  $\leq$  7.15), oligo-anüri (idrar çıkışı  $<$ 200ml/12 saat), hiperkalemi ( $\geq$  6 mmol/L ve/veya EKG bulguları), diyalizle uzaklaştırılabilen ilaçlar ve intoksikasyonlar RRT'nin mutlak endikasyonları olarak sayılabilir. Mutlak endikasyonlar dışında RRT'ne karar vermek zordur. Kritik hastaların erken RRT yapılmasının hastanın yaşamı üzerine etkisi hala tartışılmaktadır. Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü geniş bir çalışmada erken ( $<$ 12 saat) ve geç ( $>$ 48 saat) RRT alan hastalar karşılaştırılmış ve 90 günlük mortalite açısından fark saptanmamıştır (4). Yapılan bir başka çalışmada erken RRT uygulaması 90 günlük mortaliteyi, RRT süresini ve hastanede kalış süresini azalttığı görülmüştür (5).

Aralıklı HD ve SRRT'nin komplikasyonları arasında hipotansiyon, elektrolit ve asit-baz bozuklukları, enfeksiyon, kanama ve hipotermi sayılabilir. Bunlar içinde en sık karşılaşılan komplikasyon hemodinamik instabilitedir. Bu durum aralıklı HD'de %10-70 iken SRRT'de %19-43 gösterilmiştir (3). Hipotansiyon atakları mortalitede artışa ve renal perfüzyonun azalmasına neden olarak böbrek hasarında ilerlemeye neden olabilir. İntradiyalitik hipotansiyon, sıklıkla fazla miktarda sıvı ve solütün kısa sürede vücuttan uzaklaştırılmasıyla, kompansatuar mekanizmaların yetersiz kalmasıyla ve kardiyak faktörlere (sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, diyastolik disfonksiyon gibi) bağlı oluşur. Ultrafiltrasyon (UF) hızı arttıkça, plazma geri dolum hızı yeterli olmamakta ve hipotansiyon gelişmektedir. Kritik hastalarda hemodinamik instabiliteyi önlemek açısından yapılan müdahalelerin rutin kullanımını destekleyen kesin kanıt yoktur. Bununla beraber yüksek diyalizat sodyumu, kontrollü UF, düşük kan akım hızı ve diyalizat ısısının düşürülmesinin hemodinamik instabiliteyi azaltacağı yönünde çalışmalar vardır (6). Hipofosfatemi, hipokalemi ve hipomagnezemi en sık belirtilen laboratuvar komplikasyonlarıdır. Kanın ekstrakorporeal alanda uzun süre kalması sonucunda hipotermi meydana gelebilir. Enfeksiyon ve kanama, RRT vasküler erişiminden kaynaklanabilen komplikasyonlarıdır.

RRT dozu ekstrakorporeal tedavi sırasında hastadan uzaklaştırılan bir solütün miktarının ölçütüdür. Solüt klirensini belirleyici faktörler; kan akım hızı, diyalizat akım hızı, membran özellikleri, solüte ait özellikler, diyaliz süresi, ultrafiltrasyon hızı, solüt uzaklaştırma yöntemi (difüzyon/konveksiyon) olarak sayılabilir. Aralıklı HD yapılan hastalarda tedavi dozu Kt/V (Klirens (K): Bellirli sürede belirli miktar solütten temizlenen kan hacmi, t: zaman V: üre dağılım hacmi) veya URR (Ure Reduction Rate) olarak ifade edilir. URR' nin %55 olması asgari hedeftir. KDIGO kılavuzunda aralıklı HD'in yeterliliğini değerlendirirken Kt/V oranının >1.3 olmasını önermektedir (1). SRRT'de ise üre ve kreatinin gibi küçük moleküllerin klirensi, oluşan effluent (atık) hızına eşittir ve ml/kg/saat olarak ifade edilir. Yapılan iki büyük çalışmada (ATN ve RENAL) SRRT'de effluent akım hızının 20-25 ml/kg/saat olması ve etkin doza ulaşmak için 25-30 ml/kg/saat aralığında reçetelendirilmesi önerilmektedir. Daha yüksek akım hızının mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (7,8).

RRT'ni "Ne zaman sonlandırılmalı?" sorusu "Ne zaman başlayalım" sorusundan daha zordur. Çünkü SRRT'nin sonlandırılması için spesifik kriter yoktur. Böbrek fonksiyonunun geri kazanılmasının ilk belirtisi idrar çıkışının artmasıdır. İdrar miktarının diüretiksiz >400 ml/gün, diüretikli >2100 ml/gün olması durumunda başarılı bir şekilde RRT sonlandırılabilir (5). Kreatinin klirensi araştırılan bir başka SRRT sonlanım parametresidir. Kreatinin klirensi <12 ml/dk ise SRRT devam edilmesi, >20 ml/dk ise SRRT sonlandırılmalı, 12-20 ml/dk ise hastaya göre karar verilmesi önerilmiştir (7).

Sonuç olarak YBÜ'de ABH mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran bir klinik durum olması nedeniyle RRT önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Hastaların tümünü genelleyebilecek yaklaşımlar olmaması nedeniyle RRT zamanlamasını iyi planlamak gerekir. RRT'ne geç kalınmamalı-erken başlanmamalı, mutlak endikasyonlar dışında hastaya göre karar verilmeli, uygun diyaliz

tipi seçilmeli (aralıklı HD-SRRT), uygun doz reçete edilmeli ve gereksiz RRT uygulamasından kaçınılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.
2. *Critical Care Nephrology* 2019
3. Adrianna Douvris, Khalid Zeid, Swapnil Hiremath et al. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review *Intensive Care Med* (2019) 45:1333-1346 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05707-w>
4. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A et al. IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1431-42
5. Alexander Zarbock, MD; John A. Kellum, MD; Christoph Schmidt, MD et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury The ELAIN Randomized Clinical Trial *JAMA.* 2016;315(20):2190-2199. [doi:10.1001/jama.2016.5828](https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828)
6. Adrianna Douvris, Gurpreet Malhi, Swapnil Hiremath et al. Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review *Critical Care* (2018) 22:41 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1965-5>
7. P. M. Palevsky, P. M. Palevsky, J. H Zhang et al., "Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 1, pp. 7-20, 2008.
8. R. Bellomo, R. Bellomo, A Cass et al., "Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients," *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 17, pp. 1627-1638, 2009.)

# POSTKARDİYAK ARREST METABOLİK YÖNETİM

**Dr. Burcu BAŞARIK AYDOĞAN**

Denizli Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım

**H**astane dışı kardiyak arrest dünyada en sık ölüm sebeplerinden biridir, insidansı 100 bin kişide 17-128 arasındadır(1), sağkalım %21 civarındadır(2). Kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın geri dönmesi (SDGD) derlenmenin ilk adımıdır. Oluşan beyin hasarı, miyokard disfonksiyonu, sistemik iskemi / reperfüzyon yanıtı ve kalıcı patolojiyi içeren post-kardiyak arrest sendromu resüsitasyondan sonraki dönemi karmaşık hale getirir(3). Arrest sebebine ve post-kardiyak arrest sendromunun şiddetine bağlı olarak bu dönemde organ yetmezlikleri görülebilir, bu durum nörolojik sağ kalımın sonuçlarını belirler. Kardiyovasküler yetmezlik ilk üç gün içindeki ölümlerin çoğundan sorumlu iken, beyin hasarına bağlı ölümlerin çoğu daha sonraki günlerde oluşur(4). Kardiyak arrest sonrası mikrodolaşım yetersizliği, oto-regülasyonda bozulma, hipotansiyon, hiperkarbi, hipoksemi, hiperoksi, pireksi, hipoglisemi, hiperglisemi ve nöbetler oluşan beyin hasarını kötüleştirir. Kardiyak arrest sonrasında miyokard disfonksiyonu sıktır, tipik olarak 2-3 günde düzelir, ancak tam düzelme daha uzun sürebilir.

Kardiyak arreste bağlı tüm vücut iskemi/reperfüzyon hasarı, çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunan ve enfeksiyon riskini arttıran immünolojik ve koagülasyon yollarını aktive eder. Bu nedenle, post-kardiyak arrest sendromu ile sepsis arasında intravasküler volüm açığı, vazodilatasyon, endotel hasarı ve mikrodolaşım bozuklukları gibi bir çok ortak nokta vardır(5). Temel hedef resüsitasyon sonrasında ortaya çıkan beyin hasarını ve çoklu organ yetmezliğini en aza indirerek, mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmaktır. Resüsitasyon sonrası bakımın temel prensibi doku ve organlara etkili perfüzyonu yeniden sağlamaktır.

Avrupa Resüsitasyon Konseyi (European Resuscitation Council) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) nin en son 2015 yılında kardiyak arrest sonrası bakım önerilerine(6) göre serebral fonksiyonları baskılanmış tüm SDGD hastalar entübe edilmeli, sedatize edilmeli, ventilasyonları mekanik olarak kontrol altına alınmalı ve acil servis izleminde tanısal süreçlere geçilmelidir (Figür 1). Kardiyak etyolojinin saptanması için gerekli koroner tetkikler yapılmalı, non kardiyak etyolojilerin tespiti için beyin ve pulmoner görüntülemeler yapılmalıdır. BT hastanın kardiyak arrestine neden olan duruma ve hasta ile ilgili elde edilen verilere göre koroner anjiyografi öncesi veya sonrasında planlanabilir. Yoğun bakım ünitesine transfer edilen hastalarda akciğer grafisi ile tüpün pozisyonu ve olası toraks patolojileri araştırılmalıdır, gastrik havanın dekompresyonu için gastrik tüp unutulmamalıdır.

## Ventilasyon Yönetimi

Hiperventilasyon ve hipokapniden, serebral vazokonstriksiyon ve iskemi oluşturacağı için kaçınılmalı, optimal koruyucu akciğer ventilasyonu (tidal volüm 6-8 mL/kg, PEEP 4-8 cmH<sub>2</sub>O) desteği sağlanmalıdır. Hedef oksijen saturasyonu %94-98 olmalıdır. Terapötik hipotermi süresince puls oksimetre yerine arteriyel gazı takibi ile bu hedefin sağlanması önerilmektedir(6).

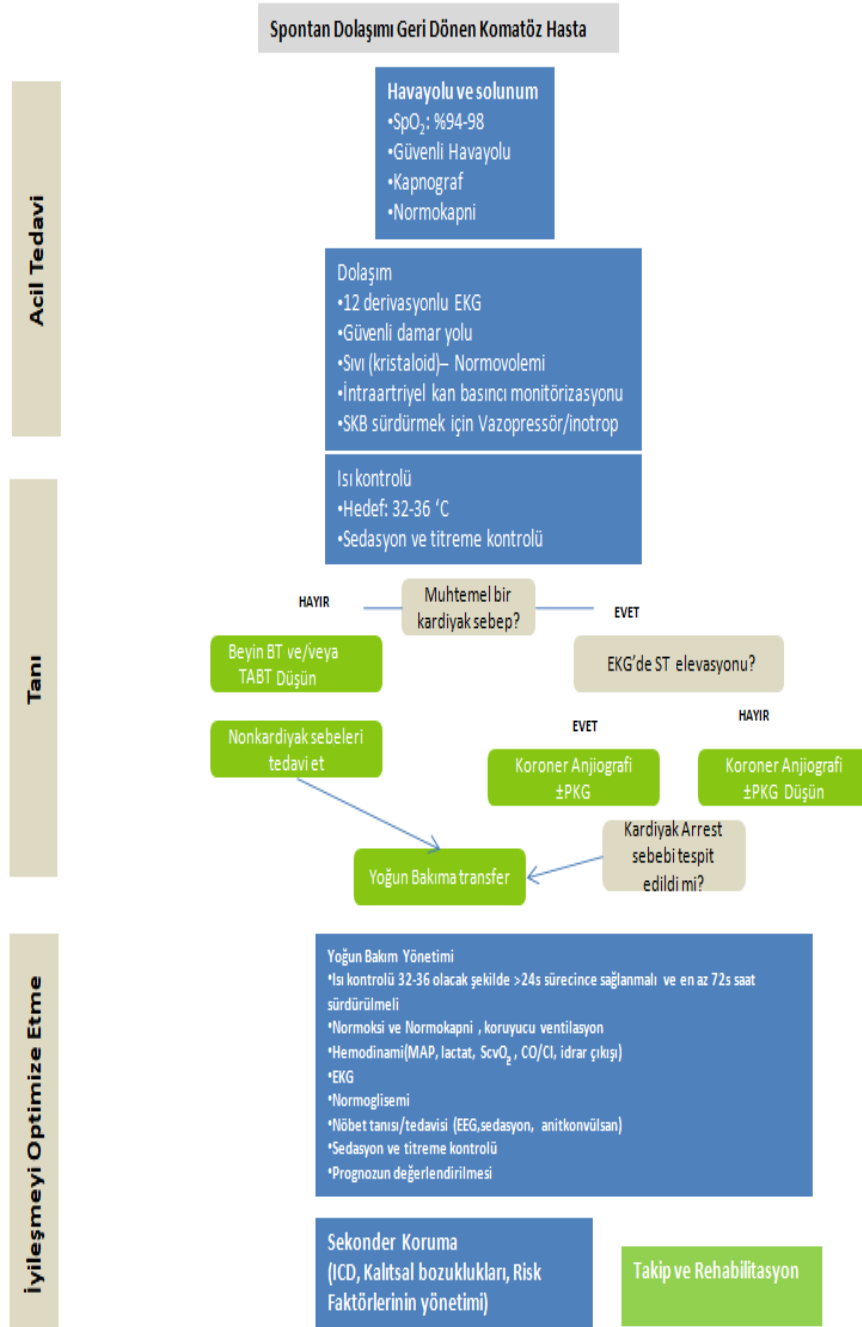
SDGD sonrasında hastalar hedeflenen vücut ısısına ulaşmada titremeyi ve oksijen tüketimini azaltmaya yardımcı olacağı da düşünülerek en az 24 saat süresince sedatize edilmelidir.

## Hemodinami Yönetimi

Kardiyak arrest sonrası miyokard disfonksiyonu; hipotansiyon, düşük kardiyak indeks ve aritmilerle karakterize hemodinamik instabiliteye neden olur. Bu dönemde serebral otoregülasyon sıklıkla bozulmaktadır ve beyin perfüzyonu azalmaktadır, devam eden hipotansiyon episodları sekonder organ hasarına sebep olmaktadır. Daha ağır beyin hasarının önlenmesi için yeterli kan basıncı sağlanmalıdır.

Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuzları(7) en son 2015 yılında kardiyopulmoner resüsitasyon ve acil kardiyovasküler bakım başlığı altında kardiyak arrest sonrası bakım önerilerine göre sistolik kan basıncı > 90mmHg ve ortalama kan basıncı >65 mmHg olmalıdır. Bu nedenle kan basıncı, kalp atım hızı, plazma laktat klirensi, santral venöz oksijen saturasyonu tedavide kılavuz olabilir. Santral venöz basınç 8-12mmHg, idrar çıkışı saatte 1 mL/ kg ve normal laktat düzeyleri perfüzyon hedefi olarak belirlenmelidir. Volüm replasmanı için serum fizyolojik ve ringer laktat gibi sıvılar 30mL/kg yükleme olarak uygulanmalıdır, hedef kan basıncı sağlanamaz ise vazopressör/ inotrop desteği sağlanmalıdır. Noradrenalin ve kristaloid sıvılar hemodinami üzerine en etkin tedavidir. Kan basıncı titrasyonu için invaziv kan basıncı takibi yapılmalıdır(6). Sıvı ve inotrop/vazoaktif ajanlara rağmen dolaşım desteği yeterince sağlanamıyorsa mekanik dolaşım yardımcısı araçlar düşünülebilir. Tüm hastalarda erken dönem ekokardiyografi yapılması, miyokardiyal disfonksiyonun tespiti ve derecesinin tayini için önemlidir.

Özellikle hipotermi uygulanan hastalarda bradikardi normal fizyolojik bir reaksiyon olarak görüldüğünden, kan basıncı, laktat düzeyleri, idrar çıkışı, SvO<sub>2</sub> düzeylerinin normal olduğu hastalarda dakikada 40 ve altındaki değerler izlenmelidir. Aritmi için rutin profilaksi önerilmektedir.



**Şekil 1.** Post-kardiyak arrest bakım algoritması. **SKB:** Sistolik Kan Basıncı, **PKG:** Perkütan koroner girişim, **TABT:** Toraks anjiyo BT, **MAP:** ortalama Kan Basıncı, **ScVO<sub>2</sub>:** Santral venöz oksijen saturasyonu , **CO/CI:** kardiyak output/kardiyak indeks, **EEG:** Elktroensefalografi, **ICD:** Implante kardiyak defibrilatör

## Glukoz Kontrolü

Kardiyak arrest sonrası yüksek kan şekeri ile kötü nörolojik sonuçlar arasındaki güçlü ilişki bilinmektedir. Hipoglisemi de kötü prognoza yol açmaktadır. Mevcut bilgilere göre SDGD sonrası glukoz 180 mg/dL altında tutulmalı ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır(6).

## Rehabilitasyon

Kardiyak arrest sonrası yaşayanların büyük bir bölümü için, nörolojik sonuç iyi olarak değerlendirilse bile, bilişsel, emosyonel problemler ve bitkinlik yaygındır. Bilişsel ve emosyonel problemlerin her ikisi de belirgin etkiye sahiptir ve hastaların günlük fonksiyonlarını, iş ve yaşam kalitelerine geri dönmelerini etkilemektedir.



### Kalıtsal Hastalıkların Araştırılması

Kardiyak arrest sonrası sessiz ölümlerin birçoğunun altında tespit edilemeyen erken iskemik kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, primer aritmi sendromları, kardiyomiyopatiler, ailesel hiperkolesterolemi gibi yapısal kalp hastalıkları bulunmaktadır. Bu hasta yakınlarında kalıtsal bozuklukların taranması, önleyici antiaritmik tedavi ve takibi açısından önemlidir(8).

### Kardiyak Arrest Merkezleri

Kardiyak arrest sonrası hastalar, kardiyak kateterizasyon laboratuvarı bulunan, hedeflenen sıcaklık yönetimini ve nöroelektrofizyolojik araştırmaları sağlayacak merkezlerde takip edilmelidir.

### Kaynaklar

1. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15;93(12):1455-60.
2. Nichol G, Stiell IG, Laupacis A, et al. A Cumulative Metaanalysis Of The Effectiveness of Defibrillator-Capable Emergency Medical Services For Victims Of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. *Annals of Emergency Medicine.* 1999;34(4):517-25
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
4. Lemiale V, Dumans F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972-80.
5. Adrie C, Adib-Conquy M, Lauren I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
6. Jery PN, Jasmeel S, Alian C, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-222
7. Clifton WC, Chair MW, Donnino EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132( Suppl 12):465-482.
8. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670-80.

# YOĞUN BAKIMDA KOAGÜLOPATİLER VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Özlem ÇAKIN

Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım, Antalya

**K**oagülopati, hemostatik ve fibrinolitik süreçler arasında aşırı kanama, intravasküler tromboz veya pıhtılaşma testindeki anormallikler ile sonuçlanan denge kaybı olarak tanımlanabilir. Normal pıhtılaşma hemostatik ve fibrinolitik süreçler arasında bir dengedir; bunların kaybı, aşırı kanama veya koagülopatiyi tanımlayan intravasküler tromboz ile sonuçlanabilir. Prospektif yapılan ve 235 hastanın alındığı bir çalışmada koagülopati sıklığı %13.6 bulunmuş ve bu hastalar da mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalarda trombositopeninin klinik önemi, artmış kanama riski ile ilişkilidir. Gerçekten de trombosit sayısı  $<50 \times 10^9 /L$  olan ciddi trombositopenik hastalarda, trombosit sayısı yüksek olan hastalara kıyasla kanama riski 4-5 kat daha yüksektir. Ayrıca, trombosit sayısındaki azalma, mikrovasküler yetmezliğe ve organ fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan devam eden pıhtılaşma aktivasyonunu gösterebilir. Nedeni ne olursa olsun, trombositopeni çok değişkenli analizlerde YBÜ mortalitesinin bağımsız bir belirleyicisidir. Bazı çalışmalar, kritik hastalardaki trombositopeninin ciddiyetinin sağ kalım ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastaların % 40 kadarında trombositopeni vardır ve yaklaşık üçte ikisinde uluslararası normleştirilmiş orana (INR)  $\geq 1.5$  olarak görülmüştür. Uzun süreli global pıhtılaşma süresi (protrombin zamanı (PT) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi yoğun bakım hastalarının % 14 ile % 28'in de ortaya çıkar. Travma hastalarının prospektif bir çalışması, uzun PT ve / veya aPTT'nin varlığının, mortalitenin güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bulmuştur.

Yoğun bakımlarda birçok sebepten meydana gelebilecek koagülasyon bozuklukları çok geniş bir alana yayılır. Yoğun bakımda yatan hastaların çoklu problemleri, ileri yaş ve birden fazla hastalığın beraber olması tablonun daha da karışmasına neden olmaktadır. Bunun tesbiti ve gerekli müdahalenin zamanında yapılması yoğun bakım hekiminin sorumluluğundadır. Erken tanımak ve tedavi etmek yoğun bakım mortalitesini azaltacaktır.

## Trombositopeniler ve trombosit fonksiyon bozuklukları

Edinsel kanama bozukluklarından en sık görülenlerinden biridir ve prevalansı %13-66 arasında değişmektedir. Trombositopeni gözlemlenen hasta ilk olarak pseudotrombositopeni açısından değerlendirilmelidir. Pseudotrombositopeni, trombosit üretiminde azalma ve trombosit yıkımında artışa bağlı trombositopeni nedenleri hastalarda kanama riskini artırdığı gibi, ilaç kullanımını kısıtlamakta ve transfüzyon sıklığını da artırmaktadır. Trombosit sayılarının normal olmasına

rağmen kanama bozuklukları hastada trombosit disfonksiyonlarını da düşündürmelidir. Kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları hızla gözden geçirilmelidir.

**Tablo 1.** Yoğun Bakım Hastalarında Trombositopenilerin ve Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının sınıflandırılması

| Trombositopeniler             | Trombosit Fonksiyon Bozuklukları            |
|-------------------------------|---|
| 1-Yalancı Trombositopeni      | 1-Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları |
| 2-Trombosit Üretiminde Azalma | 2-Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozuklukları  |
| 3-Trombosit Yıkımında Artış   |   |

Trombosit sayısının  $100 \times 10^9/L$  altına inmesi veya başlangıç değerinden %30 ve üzerinde hızlı düşme dikkatle incelenmelidir. Yüksek kanama riski olmayan ve trombosit sayısı  $> 10.000 \text{ mm}^3$  olan yoğun bakım hastalarına profilaktik trombosit replasmanı yapılmamalıdır. Ciddi kanama riski bulunan ve trombosit sayısı  $\leq 20.000 \text{ mm}^3$  olan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Yoğun bakım hastalarında aktif kanama durumunda veya cerrahi ve invaziv işlemler öncesi trombosit sayısı  $\leq 50.000 \text{ mm}^3$  ise trombosit transfüzyonu önerilmektedir.

## Travma ve kan transfüzyonlarına bağlı koagülopati

Travma dünya genelinde mortalitenin önde gelen sebeplerindedir ve ölümlerin % 40'ı kanama kaynaklıdır. Prognozun iyiliği koagülasyonun iyi yönetilmesi ile yakın ilişkilidir. Temelde akut travmatik koagülopati ve resüsitasyona bağlı koagülopati oluşur. Dilüsyonel koagülopati replasmana bağlı olarak koagülasyon proteinlerinin giderek azalmasıdır. Her 500 ml kan kaybının yerine konulmasında koagülasyon faktörlerinin %10'u azalır. Azalma %25 olunca kanama başlar. Bu hastalarda fibrinolizis de %20 artar. Masif kanamada ilk fibrinojen kritik seviyelere düşer. Yapılan çalışmalarda her bir ünite eritrosit süspansiyonu için verilen 200mg fibrinojen yaşam oranını artırır. Majör kanamaya hipofibrinojenemi eşlik ediyorsa fibrinojen konsantratu veya kriyopresipitat ile tedavi tavsiye edilmektedir (fonksiyonel fibrinojen defisitinin viskoelastik bulguları veya plazma Clausss fibrinojen seviyesi  $\leq 1.5 \text{ g/L}$ ) Başlangıç fibrinojen desteği olarak 3-4 g önerilmektedir. Bu 15-20 ünite tek donör kriyopresipitata veya 3-4 g fibrinojen konsantratına eşdeğerdir. Platelet sayısının  $50 \times 10^9/L$  üzerinde olması sağlanacak şekilde platelet uygulanması önerilir. Devam eden kanama ve/veya travmatik beyin hasarı olan hastalarda platelet sayısının  $100 \times 10^9/L$  olarak sağlanması önerilir.

Başlangıç dozu olarak 4-8 ünite tekli platelet veya afe-rez kullanımı önerilmektedir. Rekombinant aktive edilmiş

koagülasyon faktörü VII'nin ilk basamak tedavi olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir. Masif hemoraji olması beklenen hastaların başlangıç yönetiminde, aşağıda yer alan iki stratejiden biri tavsiye edilmektedir.

TDP veya patojenleri inaktive edilmiş TDP, TDP:RBC oranı en az 1:2 olacak şekilde gerektiğinde fibrinojen konsantratu ve RBC uygulanır. Devam eden kanaması olan hastalarda antitrombotik ajanların etkisinin geri döndürülmesi tavsiye edilmektedir. Kanayan travma hastasında, K vitamini bağımlı oral antikoagülanların etkilerinin acilen geri döndürülmesi için Protrombin Kompleks Konsantreleri(PCC) ve 5mg i.v. pitomenadonenin (K1 vitamini) erken kullanımı ile birlikte tavsiye edilmektedir. Apiksaban, endoksaban ve rivaroksaban gibi ilaçlarla tedavi edilen veya tedavi edildiğinden şüphelenilen hastalarda oral direkt anti faktör Xa ajanlarının plazma seviyelerinin ölçümü önerilmektedir. Kanama hayatı tehdit ediyorsa, intravenöz olarak TXA 15mg/kg (veya 1g) uygulanması ve spesifik antidotlar uygun oluncaya kadar PCC (25-50 U/kg) kullanımının düşünülmesi önerilmektedir Dabigatran ile tedavi edilen veya tedavi edildiğinden şüphelenilen hastalarda dilüe trombin zamanı kullanılarak dabigatran plazma seviyelerinin ölçümü önerilmektedir. Dabigatran alımında kanama hayatı tehdit ediyorsa, idarucizumab (5g intravenöz) ile tedavi tavsiye edilirken, TXA 15 mg/kg (veya 1 g) intravenöz ile tedavi önerilmektedir. Anti platelet ajanlar (APA) ile tedavi edilen devam eden kanaması olan hastalarda platelet disfonksiyonu dökümanite edildi ise platelet konsantratları ile tedavi önerilmektedir. Platelet inhibe edici ilaçlarla tedavi edilen hastalarda veya von- Willebrand hastalığında desmopresin (0.3 mcg/kg) kullanımının düşünülmesi önerilmektedir Hasta immobil ve kanama riski var ise intermitant pnomotik kompresyon (IPK) ile birlikte erken mekanik tromboprofilaksi tavsiye edilmektedir

Hasta mobil olmadıkça kanama kontrol altına alındıktan sonra 24 saat içinde farmakolojik ve IPK tromboprofilaksinin kombine uygulanması tavsiye edilmektedir.

Tromboprofilaksi için dereceli kompresyon çoraplarının kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Tromboprofilaksi için inferior vena cava filtrelerinin rutin kullanımını önerilmemektedir

### Karaciğer hastalıkları ve koagülopati

Hepatik yetmezliğin hemostatik sistemde sayısız değişiklikler yarattığı artık bilinmektedir. Hem prokoagülan hem de anti-koagülan faktörlerin beraber azalması, hemostaz balansının dinamik olarak tekrar dengelenmesine neden olurken bu denge çok kolay bozulabilmektedir.

Hemostaz için yapılan rutin testler (aPTT, PT/INR) bu tekrar dengelenen balans koagülopatisini tam anlamıyla yansıtmayabilir. Bu nedenle profilaktik ve resüsitatif tedavi stratejilerini bu testlere göre uygulamaktan kaçınılmalıdır. Karaciğer koagülopatisine katkıda bulunan patolojik değişiklikler konusunda artan bir farkındalık olmasına rağmen, akut kanama ataklarının tedavisi genellikle değişmeden kalır

Kan ürünü, kan nakli, taze dondurulmuş plazma (TDP) veya rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) veya protrombin kompleks

konsantreleri (PCC) gibi pıhtılaşma faktörü konsantratlarının yönetimini yönlendiren kılavuzlar yoktur. Resüsitasyonun hedefleri, rutin laboratuvar değerlerinin düzeltilmesi yerine probleme dayalı resüsitasyon ve yönetim üzerine odaklanmalıdır.

TDP'nin rutin transfüzyonunun kanamayı önlemek için etkili olduğu gösterilmemiştir ve faydası olmadığı için önerilmez. INR'yi veya PT'yi tam olarak normalleştirmemektedir.

Artan kanamaya neden olan kanama baskısının transfüzyon riskinden daha yüksek olduğu durumlarda, ICP(intrakraniyal basınç) monitör yerleştirilmesi gibi, çok yüksek riskli olan hastalar TDP transfüzyonu için potansiyel adaylardır. Son yıllardaki veriler, yüksek riskli prosedürlere önce makul bir trombosit transfüzyon eşliğini 50.000/ $\mu$ L'yi desteklemektedir. Büyük nörolojik prosedürler söz konusu olduğunda, bu tavsiye 100.000/ $\mu$ L'den daha fazla bir değerde olmalıdır. Bu eşikte, yeterli trombin üretimi görülür ve VWF'deki yükselmeler muhtemelen göreceli trombositopeniyi dengeler.

Transfüzyon reaksiyonu riski ve diğer potansiyel yan etkiler göz önüne alındığında, bu eşik değerlerin altına düşen hastalar için uygulama yapılmalıdır. Trombosit sayısını ve fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılan ilaçlar net bir fayda sağlamadan araştırılmıştır. Bir trombopoietin reseptör agonisti olan Eltrombopag'ın trombotik komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir ve rutin olarak kullanılmamalıdır. Desmopresin, kan kaybı üzerinde çok az etki göstermiştir. Bilinen veya şüphelenilen eksiklik tedavisi az sayıda yan etki ile ilişkili olduğundan, ampirik IV vitamin K tedavisi tüm hastalarda düşünülmemelidir. Aktif kanayan hastaların resüsitasyonuna ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Günlük 10 mg olmak üzere 2-3 doz yeterlidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sıklıkla kullanılanlardan daha kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerini destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Transfüzyona bağlı koagülasyon anormallikleri de endişe vericidir. Üst gastrointestinal kanamalarda 7 g/dL'lik bir transfüzyon için hemoglobin eşğine ve 7 ila 9 g/dL'lik hedef sonrası transfüzyonlu hemoglobin seviyesine sahip kısıtlayıcı bir kan transfüzyon stratejisinin, sağkalımı arttırdığı ve hastalarda daha fazla kanama ve komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Trombosit sayılarının  $50 \times 10^9/L$  üzerinde tutulması önerilir. İntrakraniyal kanamalarda trombosit sayımlarının  $100 \times 10^9/L$  üzerinde tutulması önerilir.

Fibrinojen düzeylerini 150 mg/dL'nin üstünde hedeflemek önerilmiş, ancak bu eşik tam olarak test edilmemiştir. TDP transfüzyonu yoluyla koagülopatiyi düzeltme çabaları dezavantajlarla doludur. Pıhtılaşma faktörlerini tam olarak düzeltmek için genellikle 20-40 mL/kg büyük hacimler gereklidir. Daha önce belirtildiği gibi, bu büyük hacimli transfüzyon, birincil hemostazı bozabilir ve yeniden kanama riskini artırabilir.

Aktif kanamada rFVIIa'nın rolü sınırlı kalmıştır, karaciğer transplantasyonu sırasında azalmış transfüzyon gereksinimlerini ortaya koymuştur ama aktif üst gastrointestinal ve varis kanamasında rFVIIa kullanımını artmış tromboembolik riskle ilişkilendirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hemostaz dengesinin kanama diyatezlerine yönelmesi (yüksek faktör VIII düzeyleri ve rölatif protein C eksikliği) sıklıkla hiperkoagülopati

**Tablo 2.** Direkt Oral Antikoagülanlara Bağlı Koagülasyon Sorunları ve Yaklaşımlar.

| Kullanılan Ajan   | Geliş INR  |  |
|---|--|--|
| Warfarin<br>Hedef: 0.9-1.3                                  | INR: 1.5-2.5 30 ünite/kg PCC<br>INR: 2.6-3.5 35 ünite/kg PCC<br>INR: 3.6-10 50 ünite/kg PCC<br>INR: >10 50 ünite/kg PCC<br>veya TDP 10-15ml/kg<br>K vitamini |  |
| Dabigatran  | İdarucizumab 5 g IV<br>APCC 50 U/kg IV<br>Hemodiyaliz  |  |
| Rivaroksaban  | ≤ 10 mg alınmış ve ≥ 8 saat<br>Andexanet alfa 30 mg/dk 400 mg IV bolus, 120 dk boyunca 4 mg/dk infüzyon<br>2000 U 4 faktör PCC                               | > 10 mg alınmış ve < 8 saat<br>Andexanet alfa 30 mg/dk 800 mg IV bolus, 120 dk boyunca 8 mg/dk infüzyon<br>2000 U 4 faktör PCC |
| Apiksiban   | ≤ 5 mg alınmış ve ≥ 8 saat<br>Andexanet alfa 30 mg/dk 400 mg IV bolus, 120 dk boyunca 4 mg/dk infüzyon<br>2000 U 4 faktör PCC                                | > 5 mg alınmış ve < 8 saat<br>Andexanet alfa 30 mg/dk 800 mg IV bolus, 120 dk boyunca 8 mg/dk infüzyon<br>2000 U 4 faktör PCC  |
| Heparin<br>Son 1 saatte verilen her 100 IU SH için          | 30 dakika Protamin sülfat 1,0- 1,5 mg<br>30-60 dakika Protamin sülfat 0,5-0,75 mg<br>60-120 dakika Protamin sülfat 0,25-0,375 mg                             |  |
| DMAH<br>Son 8 saatte verilen 100 anti-faktör Xa'ya karşılık | 1 mg Protamin sülfat (maksimum 50 mg)<br>Kanama devam ederse<br>0.5 mg Protamin sülfat her 100 anti faktör Xa ya karşılık verilir                            |  |

ve tromboembolik komplikasyonlara yol açar. Benzer risk faktörleri bulunan, sirozu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, hepatik koagülopatili hastalar eşit derecede derin ven trombozu, pulmoner emboli ve portal ven trombozu riski altındadır. Hemostaz için rutin testler yükselmiş olsa da, tromboembolik komplikasyonlar için risk faktörleri mevcut olduğundan, bu popülasyonda rutin tromboplastik yapılmamalıdır. Karaciğer koagülopatisinde tromboembolik profilaksi için seçilen antikoagülan ajanın belirlenmesi gerekmektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda anti-trombin seviyeleri genellikle azalır. İlginc bir şekilde, düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH), tromboembolik komplikasyonları önlemede siroz hastalarında etkilidir. Yeni teşhis edilen tromboembolik komplikasyonlar derhal antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir. Mümkünse, antikoagülasyon başlamadan önce varislerin taranması ve varislerin tedavisi denenmelidir. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar olan dabigatran, rivaroksaban ve apixaban umut vericidir ancak klinik deneyim sınırlıdır ve karaciğer ve böbrek yetmezliği için doz ayarlamaları gereklidir.

### Renal hastalıklarda koagülopati

Renal hastalıklara bağlı koagülasyon bozuklukları nadir değildir ve tüm hastalıklarda olduğu gibi aradaki ilişkiyi belirlemek ve tedavi düzenlemek önemlidir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda en önemli sorun anemidir. Anemi trombosit disfonksiyonuna da katkıda bulunur. Tedavi demir ve eritropoietin (EPO) replasmanıdır. Hedef hemoglobin (Hb) değeri için 100-150U/kg/hafta ile başlanır. Yine böbreğin çeşitli tümörleri ile ilişkili eritrositozla ilişkilidir. Post-transplant eritrositoz (PTE) renal transplantasyon sonrası görülebilir.

Yoğun bakımda üremik kanamalı hastalara yaklaşım önemlidir. Desmopressin sık kullanılır 0.3mcg/kg IV veya subkutan uygulanabilir. Acil durumda eritrosit süspansiyonu

verilebileceği gibi uzun vadede EPO da verilebilir. Fibrinojen ve kriyopresipitat infüzyonunun kanama zamanını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.

### Antikoagülan tedavi ve antiplatelet ilaçlar ve etkileri

Antikoagülan tedavilerin hayat kurtarıcı etkilerinin yanında en önemli ve korkulan özellikleri kanamalardır. Oral antikoagülanlar ile ilişkili majör kanaması olan tüm hastalara destek tedavi önerilir. Geri döndürücü ajanların kullanımı ise hayatı tehdit eden, kritik bir organ kanaması varsa veya kanama maksimum destek tedavi ile durdurulamıyor ve hastada plazma antikoagülan seviyesinin belirgin yüksek olduğu düşünülüyorsa verilmelidir.

Direkt antikoagülanlarla (DAK) ilişkili majör kanaması olan tüm hastalara destek tedavi önerilir. Geri döndürücü ajanların kullanımı ise hayatı tehdit eden, kritik bir organ kanaması varsa veya kanama maksimum destek tedavi ile durdurulamıyor ve hastada plazma DAK seviyesinin belirgin yüksek olduğu düşünülüyorsa verilmelidir. İnvazif girişim gereken DAK kullanan hastalarda geri döndürücü ajanların kullanımı hasta antikoagüle iken işlem güvenli şekilde gerçekleştirilmeyecekse, ertelenemeyecekse ve plazma seviyesinin belirgin yüksek olduğu düşünülüyorsa kullanılır. DAK kullanan ve travma ile başvuran hastada kanama yoksa geri döndürücü ajanların rutin kullanımı önerilmez.

Heparine Bağlı Trombositopeni (HIT): Heparin alan hastalarda %0.1- 5 oranında gelişebilir. HIT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur.

Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT'li hastalarda tromboz varlığına bakılmaksızın heparin dışı antikoagülanlar kullanılmalıdır. Heparin kesilmelidir. Trombozsuz HIT'li hastalarda

**Tablo 3.** Antiplatelet Ajanlar ve Yaklaşımlar

| <i>İlaç</i>                            | <i>Yarı Ömrü ve Etki Süresi</i>  | <i>Tedavi Yaklaşımı</i>  |
|--|--|--|
| Aspirin                                | Plazma yarı ömrü 20 dakika<br>Platelet inhibitör etkisi 4 gün                          | Trombosit infüzyonuyla kanama üzerindeki etkinliği azaltılabilir. Spesifik antidotları yoktur. |
| Klopidogrel<br>Prasugrel<br>Tikagrelor | Klopidogrel etki süresi 4-8 saatte başlar<br>Prasugrel ve Tikagrelor 2-4 saatte başlar | Trombosit infüzyonuyla kanama üzerindeki etkinlik azaltılabilir. Spesifik antidotları yoktur.  |

antikoagülasyon süresi bilinmemekte ama ilk 30 gün içinde tromboz gelişme olasılığı bulunduğundan, en az 30 gün ve/veya trombosit sayısı tamamen normaleşene kadar heparin dışı antikoagülanlar verilebilir.

**Antiplatelet Ajanlar:** Antiplatelet ajan kullanan hasta; kanama açısından risklidir. Çoğu ajanda majör bir kanama çok beklenen bir durum değildir ama spesifik antidotların olmaması nedeniyle bu tip kanamaların durdurulabilmesi biraz zorlayıcıdır.

Ajan kullanımı kesilmeli ve son alınan ilacın dozajı ve ne zaman alındığı not edilmelidir. İlaça ve hastanın durumuna göre ilacın yarı ömrünün ve etkinlik süresinin saptanması ve mümkünse antitrombotik düzeyin ölçülebildiği çalışmalar yapılır. Basıya uygun bir alansa kanayan alana direkt bası yapılması genelde çok yararlı olabilir.

Koagülopatiye kritik hastalarda çok sık rastlanır. Kan ürünü veya ek destek sıklıkla gereklidir. Çoğu durumda, spesifik bir ürün desteğine gerek duyulmaz ve temel yönetim adımı koagülopatinin altında yatan durumun tedavisidir.

# ACUTE INTERSTITIAL PNEUMONIA. IS THERE ANYTHING TO DO?

**Doç. Dr. Fatma ÇİFTÇİ**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

**A**cute interstitial pneumonia (AIP) is a rare severe lung disease characterized by rapid symptom onset, unknown causation and the presence of organizing diffuse alveolar damage (DAD) on histopathologic examination of the lung. The oldest report on AIP was by Hamman and Rich in 1935, in which they described fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lung. Latterly, it came to be called Hamman–Rich syndrome. In 2000, the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) formally recognized AIP as distinct from idiopathic pulmonary fibrosis. If background fibrosis shows features of usual interstitial pneumonia, diagnosis of AIP is excluded, and the possibility of acute exacerbation of underlying IPF should be considered.

AIP is a dismal disease with a mortality of 50% or more; however, those who survive may recover completely with a good long-term prognosis. Some experience recurrence or chronic progressive interstitial pneumonia. Lung biopsy is required for antemortem diagnosis of AIP, although in practice, performing it is usually difficult. In the early, exudative phase of AIP, HRCT shows bilateral patchy ground-glass opacities, often with consolidation of the dependent lung. The later, organizing stage of AIP is associated with distortion of bronchovascular bundles and traction bronchiectasis. HRCT scoring of the extent of abnormality is independently associated with mortality.

The therapeutic mainstream for AIP is corticosteroid therapy, and several reports have suggested that a delay of therapy for some of these conditions worsens outcome. It therefore seems prudent to administer systemic corticosteroids as soon as possible after BAL evaluation, microbiologic studies and/or surgical biopsy. Cytotoxic agents such as cyclosporine or tacrolimus are reported better survival in patients treated with the combination. Macrolides, known for anti-inflammatory and antifibrotic effects, were found to be beneficial in cases of acute lung injury.

In managing acute respiratory failure (ARF), oxygen supplementation and ventilatory support need to be titrated according to the severity of ARF and patients' therapeutic options. High-Flow Nasal oxygen might potentially be an alternative to conventional oxygen therapy in patients requiring both high flows and high oxygen concentrations to correct hypoxemia and control dyspnea, however the evidence is still scarce. Neither non-invasive ventilation (NIV) nor invasive mechanical ventilation (IV) seem to change the poor outcomes associated to advanced stages of AIP. However, in selected patients, such as those with less severe ARF, a NIV trial might help in the early recognition of NIV-responder patients, who may present a better shortterm prognosis. More invasive techniques, including IV and Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), should be limited to patients listed for lung transplant or with reversible causes of ARF. Despite the overall poor prognosis of ARF in AIP, a personalized approach may positively influence patients' management, possibly leading to improved outcomes.

# YOĞUN BAKIMDA ANTİBİYOTİKLERİ ETKİN KULLANABİLİYOR MUYUZ?

**Prof.Dr. S. Kutay DEMIRKAN**

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara*

**N**ozokomiyal enfeksiyonlar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda riski serviste yatan hastalara göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (1). Antibiyotikler yatan hastalarda, özellikle de yoğun bakım ünitesinde ve cerrahi servislere en sık reçetelenen ilaçlar arasında yer almaktadır (2). Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımının diğer servislere göre 10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (3). Bilinçsiz şekilde ve aşırı antibiyotik kullanımı, antibiyotiğe dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Artan antibiyotik direnci morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında maliyet artışına yol açmaktadır (2). Bilgisayarlı karar verme araçlarının kullanılması ile dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmesi (4), yerel antibiyogramların kullanılması, enfeksiyon hastalıkları uzmanının konsültasyonu ve antibiyotiklerin reçetelenmesine yetki kısıtlaması getirilmesi gibi yöntemlerin yaygınlaştırılması ile antibiyotik tüketiminde önemli azalmalar olduğu görülmüştür (5).

Antibiyotiklerin akılcı kullanımı önemli olsa da yoğun bakım hastalarının durumlarının karmaşık ve kararsız olması nedeniyle bunu gerçekleştirmek her zaman mümkün olmamaktadır (3). İlaçların bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre bireyselleştirilmiş dozlamaların yapılması tedavi sonuçlarını iyileştirilebilmek ve antibiyotik direnci azaltmak için büyük önem taşımaktadır. Ancak yoğun bakım hastalarında farmakokinetik özellikler zamanla değişebileceğinden ilaç dozları belirli aralıklarla mutlaka gözden geçirilmelidir (6).

Sepsiste hiperdinamik durum nedeniyle kreatinin klerensi ve hepatik perfüzyon artışına bağlı olarak ilaçların atılımı etkilenmektedir. Ayrıca sepsise bağlı gelişen çoklu organ yetmezlikleri aktif ilacın metabolizmasının ve eliminasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım hastalarında sıklıkla uygulanan renal replasman tedavileri piperasilin-tazobaktam, meropenem gibi antibiyotiklerin atılımını artırmaktadır. Serum protein konsantrasyonları da proteinlere yüksek veya düşük bağlanmalarına göre antibiyotik konsantrasyonları üzerine etki göstererek ilaçların atılımı ve dağılımını değiştirebilmektedir (6).

Hastada görülen sistemik inflamasyon ve hemodinamik durum gibi patofizyolojik özelliklerde değişikliklere yol açan durumlar, son evre organ hasarı, hastanın sıvı dengesi gibi hastaya bağlı özellikler ve antibiyotiğin lipofilik veya hidrofilik özelliği gibi faktörler antibiyotiğin metabolizması ve etkisini belirlemektedir. Lipofilik antibiyotiklere (florokinolonlar, makrolidler, klindamisin gibi) göre hidrofilik antibiyotiklerin (betalaktamlar, aminoglikozitler, vankomisin, linezolid, kolistin gibi) daha az dağılım hacmine sahip olduğu, ağırlıklı olarak renal klerense uğradığı ve intraselüler bölgeye daha az nüfuz ettiği görülmektedir (7).

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin etkin ve akılcı kullanımı için böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanması, renal replasman tedavisi esnasında doz ayarlanması, ilaç etkileşimleri, geçimsizlikler, yan etki/toksosite, dar terapötik aralıklı antibiyotiklerin kan düzeyi izlemi, beslenme tüpünden antibiyotiklerin uygulanması, parenteral uygulanan antibiyotiklerin infüzyon şekli ve süresi, obez hastalarda dozlama gibi hususlarda katkı sunmak üzere klinik eczacıların multidisipliner ekip içinde yer alması önem taşımaktadır (8).

## Kaynaklar

1. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):109-115.
2. Krivoy, Norberto, et al. Antibiotic prescription and cost patterns in a general intensive care unit. *Pharmacy Practice* 2007;5:67-73.
3. Røder, B. L., et al. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993;32:633-42.
4. Peto, Z., et al. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection* 2008;36:560-64.
5. Thursky, Karin A., et al. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *International Journal for Quality in Health Care* 2006;18:224-31.
6. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, Mohan A, Dixit S, Guleria R, Bhattacharya P. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2019;23(Suppl 1): S1-S63.
7. Perveen RA, Nasir M, Farha N, Islam MA. Antibiotics in ICU: the challenges of use, cost and response in a tertiary care hospital. *International Journal of Medical Research Health Sciences* 2018;7(6):94-99.
8. Demirkan K. Yoğun bakımda klinik eczacının rolü. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5: 240-246.

# AĞIR METABOLİK ASİDOZDA SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİ KİMLERE VERİLİR?

**Dr. Kamil GÖNDEREN**

*T.C. Sağlık Bakanlığı Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

**M**etabolik asidoz, akut gelişen bir hastalığa bağlı ortaya çıkan artmış hidrojen iyonu, azalmış pH ve baz açığında artış ile karakterize klinik tablodur. Metabolik asidoz, septik şok, laktik asidoz veya diyabetik ketoasidoz gibi kritik hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. pH  $\leq 7.20$  olduğunda “şiddetli asidemi” olarak adlandırılır ve bu durumda mortalite %60’a kadar çıkabilmektedir. Hücre içi pH düşüklüğü protein ve enzim sistemlerini hasarlayarak hücre işlevlerinin bozulmasına neden olmaktadır (1). Hidroklorür çözeltisi kullanılarak oluşturulan in vitro metabolik asidoz ortamını taklit eden hayvan deneylerinde, düşük arteriyel pH’nın kardiyak fonksiyon bozukluğu ve katekolaminlere azalmış kontraktıl yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (2,3). Asit-baz bozukluklarının yönetimi her zaman altta yatan hastalığın kesin teşhisini ve tedavisini gerektirir. Tanı ve tedavi sürecinde hastaları asidozun bu negatif etkilerinden korumak amacıyla tamponlayıcı madde olarak sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) infüzyonu verilebilmektedir. Bu durumun kardiyovasküler fonksiyonun düzelmesine ve dokulara oksijen ulaştırılmasının normal hale gelmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu düşüncenin aksine, çalışmalarda hücre dışı ortamda  $\text{NaHCO}_3$ ’dan üretilen karbondioksitin hücre zarından daha kolay geçeceği ve hücre içi asidozu arttırarak myokard kontraktilesinin azalmasına neden olabileceği, bunun yanında  $\text{NaHCO}_3$  ile birlikte verilen sodyumun hücre dışı sıvıda artış ve volüm yüklenmesi gibi istenmeyen yan etkilerin oluşmasına neden olabileceği de bildirilmektedir(1).

Dünyada ve ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ)  $\text{NaHCO}_3$  infüzyonunun artmış kullanım sıklığına rağmen, metabolik asidemi tedavisi üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Tomoko F. ve ark.’nın(1) yaptığı derlemede, kritik hastalarda birbirinden farklı protokollerle verilen intravenöz  $\text{NaHCO}_3$  tedavisinin klinik etkinliğinin düşük olduğu vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda, ciddi metabolik asidemi tedavisi için  $\text{NaHCO}_3$  kullanılmasının hemodinamik ve kardiyovasküler iyileşmeye neden olmadığı ve hipokalsemi ve hücre içi asiditenin artışına neden olan karbondioksit birikimi gibi potansiyel yan etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Öyle ki bazı çalışma sonuçları özellikle laktik asidozu olan metabolik asidozlu hastalarda mortaliteyi arttırabileceği için  $\text{NaHCO}_3$  infüzyonunun dikkatli verilmesi gerekliliğini vurgulamıştır(4). Metabolik laktik asidozlu hastalara  $\text{NaHCO}_3$  verilmesinin, salin çözeltisi verilmesi ile karşılaştırıldığı randomize, prospektif, tek merkezli fizyolojik çalışmada, pulmoner arter katateriyle ölçülen hemodinamik parametreler üzerinde daha olumlu bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir(5).

Metabolik asidozun tanı ve tedavisi ile ilgili 2019’da güncellenen Fransız kılavuzunda, klinik toleransın zayıf olması

durumunda gastrointestinal veya renal sistem kaynaklı bikarbonat kaybını telafi etmek için  $\text{NaHCO}_3$  infüzyonu verilmesi önerilmektedir(6). Sodyum bikarbonat infüzyonunun ağır metabolik asidemili ( $\text{pH} \leq 7.20$ ,  $\text{PaCO}_2 < 45$  mmHg) yoğun bakım hastalarına ve orta veya ağır şiddetli böbrek yetmezlikli hastalara uygulanması önerilmektedir. Bikarbonat verilerek, asidozun neden olduğu kardiyovasküler, solunumsal ve hücresel enerji tüketimi üzerine olan zararlı etkilerin sınırlandırabileceği ancak  $\text{NaHCO}_3$  uygulaması ile oluşabilecek hipokalemi, hipernatremi, hipokalsemi, reband alkalemi ve su-sodyum aşırı yüklenme gibi istenmeyen etkilerden dolayı uygulamanın dikkatle yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Sodyum bikarbonatın önceden var olan hiperkalemi veya membran stabilizatörlerinden kaynaklanan intoksikasyonlar dışında gelişen kardiyak arrest durumlarında resüsitasyon sırasında rutin olarak uygulanmaması önerilmektedir(6).

Diyabetik ketoasidoz (DKA), göreceli veya mutlak insülin eksikliğinden ve glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi karşı düzenleyici hormonların etkisiyle ortaya çıkan ciddi tıbbi bir acil durumdur. Serbest yağ asitlerinin hepatik metabolizması sonucu beta-hidroksibutirat ve asetoasetat gibi keto-anyonlar üretilir. Altta yatan ciddi hastalık ve hipovolemiye bağlı bozulmuş doku perfüzyonu ve artmış adrenerjik cevap laktat üretiminin artışı ile sonuçlanır. Keton cisimleri, laktat üretiminin artışı, akut böbrek hasarı sonrası, sülfat, urat ve fosfat gibi diğer ölçülemeyen anyonların birikmesi asidoza neden olur. DKA’da gelişen metabolik asidozun tedavisinde de hasta sonlanımına etkisi olmadığı için bikarbonat tedavisinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Türk Endokrin Metabolizma Derneğinin 2019 yılı diyabetik ketoasidoz tedavi kılavuz güncellemesinde  $\text{pH} < 7.0$  olana kadar  $\text{NaHCO}_3$  infüzyonu verilmesi önerilmemektedir(7).

Sepsis; yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin yaygın nedenlerinden birisidir. Sodyum bikarbonat septik ağır metabolik asidozu olan hastalarda kullanılabilir. Sepsis tedavisi ile ilgili 2016 yılında gözden geçirilen Uluslararası Sepsis Sağlık kampanyası kılavuzunda  $\text{NaHCO}_3$  uygulaması ile ilgili üst düzey kanıt ve öneriler bulunmamaktadır. Bu da yoğun bakım hastalarında  $\text{NaHCO}_3$  verilmesinin hastaların hemodinamik dengesi ve vazopressör ihtiyacı üzerine olan etkisinin bilinmesinde tereddüt yaşanmasına neden olmaktadır. Kılavuzda,  $\text{pH} < 7.15$  olan hastalarda  $\text{NaHCO}_3$  infüzyonu kullanılması önerisine karşın akut böbrek hasarı olan hastalarla ilgili öneride bulunulmamıştır. Yapılan çalışmalarda AKIN (acute kidney injury network) kriterlerine göre 2. ve 3. derece akut böbrek hasarı olan hastalarda  $\text{pH} < 7.20$  olduğunda



NaHCO<sub>3</sub> infüzyonu kullanılmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (8,9).

Bikarbonat tedavisinin kullanıldığı diğer bir durum da nadir ve ölümcül olabilen salisilat zehirlenmesidir. Bikarbonat salisilatın merkezi sinir sistemine geçişini sınırlamak ve salisilatın renal atılımını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bundan dolayı pH değeri ne olursa olsun salisilat zehirlenmesinin terapötik yönetiminde sodyum bikarbonat verilmesi önerilmektedir(C).

### Kaynaklar

1. Tomoko Fuji, Andrew Udy, Elisa Licari, Lorena Romero, Rinaldo Bellomo, Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. *Journal of Critical Care* 51 (2019) 184–191
2. Marsh JD, Margolis TI, Kim D. Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis. *Am J Physiol* 1988;254:H20–7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1988.254.1.H20>.
3. Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace NL. Cardiovascular responses to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth* 1995;74:583–90. <https://doi.org/10.1093/bja/74.5.583>.
4. Ghauri S, Javaeed A, Mustafa K, et al. (March 22, 2019) Bicarbonate Therapy for Critically Ill Patients with Metabolic Acidosis: A Systematic Review. *Cureus* 11(3): e4297. DOI 10.7759/cureus.4297
5. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):492–8.
6. Boris Jung, Mikael Martinez, Yann-Erick Claessens, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Jung et al. Ann. Intensive Care* (2019) 9:92
7. Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu- Güncellenmiş 12. baskı 2019;126-32.
8. Jaber S., Paugam C., Futier E. et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 31–40
9. Zhang Z., Zhu C., Mo L., Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med* (2018) 44:1888–1895

# NÖRO-YOĞUN BAKIMDA SIVI VE HİPEROZMOLAR AJANLARIN KULLANIMI

Dr. Seda GÜZELDAĞ

Kayseri Şehir Hastanesi, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi

**S**ıvı tedavisi, diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi, akut beyin hasarı olan nöro-yoğun bakım hastalarında da tedavinin temel basamaklarından biridir. Ancak kan-beyin bariyerinin varlığı, serebral otoregülasyon sistemin olması ve intrakraniyal kavitenin sabit bir hacimde kalması, sıvı tedavisinin diğer yoğun bakım hastalarına göre nöro-yoğun bakımda daha farklı ele alınmasını sağlar.

Kan beyin bariyeri; endotel hücre, sıkı bağlantılar ve astrosit hücrelerden oluşur. Sıvı ve molekül geçişi oldukça kısıtlıdır. Periferik dokularda suyun geçişi hidrostatik ve onkotik basınçlar arası dengeye bağlıyken, beyinde suyun geçişini sadece ozmolarite belirler. Akut beyin hasarında kan-beyin bariyeri de zarar görür ve osmotik denge bozulur. Önce beyin ödemi sonrasında da intrakraniyal basınç artışı ortaya çıkar.

Serebral otoregülasyon; sistemik kan basınç düzeylerinden geniş bir aralıkta hiç etkilenmeden beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan sistemdir. Ortalama arter basıncı 60-160 mmHg arasındayken aktif olarak çalışır. Kan basıncı artınca vazokonstriksiyon, azalınca vazodilatasyon meydana gelir. Akut beyin hasarında serebral otoregülasyon da bozulur. Beyin kan akımı, serebral perfüzyon basıncına ve viskoziteye bağımlı hale gelir.

Kraniyum; beyin doku, kan ve beyin-omirilik sıvısından (BOS) oluşan sabit hacime sahip bir kavitedir. Monro-Kellie hipotezine göre, komponentlerden birinde meydana gelen artış, diğerlerinin azalması ile sonuçlanır. Dolayısıyla, akut beyin hasarında, beyin ödemi ile intrakraniyal basınç artışını takiben oluşacak kan akımında azalma ve ileri beyin hasarının önlenmesi tedavideki temel prensiplerdendir. Hiperozmolar ajanların kullanımı ile bu hedefe ulaşılmaya çalışılır.

Nöro-yoğun bakımda sıvı tedavisini; genel ve intrakraniyal basınç artışının kontrolü olarak iki başlıkta toplayabiliriz.

## Genel sıvı tedavisi

Sıvı tedavisinde amaç; intravasküler hacim replasmanı, hemodinamik parametrelerin düzeltilmesi ve doku perfüzyonunun devamlılığının sağlanmasıdır.

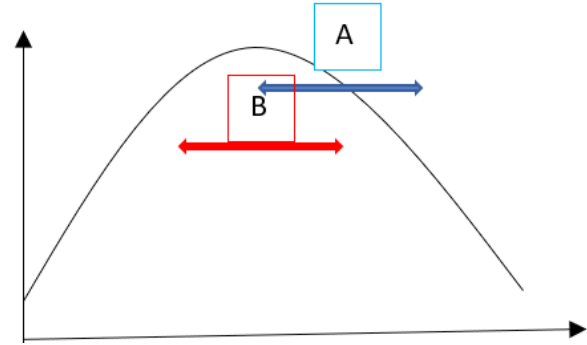
Nöro-yoğun bakım hastalarında sıvı tedavisini, diğer yoğun bakım hastalarından ayıran temel özellikler:

1. Sıvıların tonisitesi daha önemlidir.
2. Ödem; sadece oksijenizasyonu bozmaz, ayrıca intrakraniyal basınç artışıyla kan akımını azaltır ve mevcut hasarda artışa neden olur.
3. Diğer hastalarda "yoğun izlem" yöntemleriyle sıvı tedavi takibi yapılırken, nöro-yoğun bakım hastalarında "temel izlem" yöntemleriyle takip yapılır.

Kristalloidler, resüsitasyon ve idame fazlarında kullanılacak ilk tercihtir. Glukoz içeren ve içermeyen tüm hipotonik sıvılardan kaçınılması önerilir. Albuminle (%4, %20 ve %25) yapılan birçok çalışmada, ister resüsitasyon ister idame için olsun kullanımının faydası gösterilememiştir. Tersine hasarlanmış doku içine girebileceği ve dokuda daha fazla ödem yaratıp, mevcut hasarı arttırabileceği belirtilmiştir.

Geçmişte sıvı tedavisinde miktar belirlenirken hipovolemiden kaçınılması ve hatta vazospazm gelişmemesi için subaraknoid kanamalı hastalarda hipervolemik kalınması önerilmiştir. Subaraknoid kanamalar hastalardaki bu tedavi yöntemi "3H tedavisi-Hipervolemik Hipertansif Hemodilüsyon" olarak kullanılmıştır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, pratikte hipervoleminin de hipovolemi kadar zararlı olduğunu, morbidite ve mortalitede artışa neden olduğunu göstermiştir. Akut beyin hasarı olan tüm hastalarda negatif bilanstan kaçınılmalı ancak normovolemi hedeflenmelidir.

Gecikmiş beyin hasarının önlenmesi



Sıvı girişi

**A:** Hipovoleminin önlenmesi üzerine uygulanan strateji, **B:** Hem hipo hem de hipervoleminin önlenmesi üzerine uygulanan strateji

**Şekil 1.** Volüm durumu, sıvı girişi ve gecikmiş beyin hasarı arasındaki ilişkide hem hipovoleminin hem de hipervoleminin zararlı olduğu gösterilmiştir

Sıvı tedavisinin takibi diğer yoğun bakım hastalarında invaziv ve noninvaziv birçok yöntemle yapılabilir. Ancak nöro-yoğun bakım hastalarında pratikte daha temel yöntemler kullanılır. Belli bir arteriyel kan basınç düzeyinin hedef olarak belirlenmesi hala en sık kullanılan ve önerilen yöntemdir. Tek bir parametrenin değil de birçok parametrenin bir arada kullanıldığı multimodal yaklaşımın (klinik düzelme, radyolojik görüntüleme teknikleri, idrar çıkışı, kan laktat düzeyi, kardiyak fonksiyon değerlendirilmesi gibi) daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. İleri invaziv yöntemlerin rutin kullanımı önerilmemekte olup, seçilmiş hastalarda uygulanabileceği belirtilmiştir. Örneğin; kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda termodilüsyon yöntemi ile hemodinamik izlemin yapılması gibi.

### **Intrakraniyal basınç artışının kontrolü**

Kan-beyin bariyeri ile sıvı ve molekül geçişi çok kısıtlıdır. Sağlam bir bariyer varlığında geçirgenliği belirleyen temel faktör sıvının osmolaritesidir. Kan-beyin bariyeri hasarlandığında ise sıvı ve moleküllerin geçişi artar ve ödemle beraber intrakraniyal basınçta artış ortaya çıkar. 1919 yılında, Weed ve arkadaşları tarafından, farklı konsantrasyonlardaki sıvıların beyin üzerindeki etkisinin ilk kez gösterilmesinden bu yana, hiperozmolar tedaviler üzerine çalışmalar süregelmektedir.

Kan-beyin bariyerinden moleküllerin geçişinin değerlendirilmesi "yansıma katsayısı" ile belirlenir. Geçirgen olanlar için "0", geçirgen olmayanlar içinse "1" kullanılır. Sodyum (Na) için bu değer "1", üre için "0.49" ve mannitol için ise "0.9" 'dur. Sağlam bir kan-beyin bariyerinden geçen herhangi bir su sodyumsuz olacaktır. Bu bağlamda, hiperozmolar ajan olarak mannitol ve hipertonic salin, intrakraniyal basınç artışının kontrolünde en sık kullanılan iki ajandır.

Mannitol; %10 veya %20 (en sık) formda bulunabilen, nonmetabolize şeker alkol yapıda bir osmotik diüretiktir. İntrakraniyal basıncı bifazik olarak azaltır. İlk olarak, kanın viskozitesini azaltır, beyin kan akımını ve oksijenizasyonunu artırır ve otoregülasyon sistem aktivasyonu ile vazokonstriksiyon yapıp serebral kan akımını azaltır. İkinci olarak da; osmotik gradient etki ile ektravasküler alandaki suyun intravasküler alana geçişini sağlar. Sıklıkla 0.25-1.0 gr/kg dozda 4 veya 6 saat aralıklarla bolus olarak uygulanır. Kan ozmolaritesi, plazma elektrolit seviyeleri ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolü düzenli yapılmalıdır. Hedef ozmolarite: 300-320 mmol/lit, hedef Na:145-155 mEq/lit olarak belirlenebilir. Tedavi sırasında özellikle yaşlı ve/veya komorbiditesi yüksek olan hastalarda (kalp yetmezliği, kronik böbrek hasarı olanlar gibi) kullanımı ve doz ayarlamasına dikkat etmelidir. En sık yan etkisi; akut böbrek yetmezliğidir. Mannitol ilişkili akut böbrek hasarının, dehidratasyona bağlı olduğu düşünülse de, renal arter üzerindeki direk vazokonstriktör etkisinin de bu duruma neden olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinin önlenmesinde, ölçülen osmolarite ile hesaplanan osmolarite arası farkın (osmotik gap) 10-50 aralığında tutulması, günlük dozun 200 gr'ın üstüne çıkmaması ve negatif bilanstan kaçınılması yer alır. Hipokloremik ve hipopotasemik metabolik alkaloz tedavi sırasında ortaya çıkabilir. Mannitol alan, diyabetik veya glukokortikoid kullanan bir hastada ani şeker yükseliği, açıklanamayan nöbet varlığında hiperosmolar hiperglisemik koma akla gelmelidir. Furosemid ile birlikte kullanıldığında etkisinin arttığı gösterilmişse de, dehidratasyon riskinde de artış yaratabileceği unutulmamalıdır.

Hipertonik salin; osmotik diüretik olarak değil, serum osmolaritesini direk artırarak etkisini gösterir. %3 solüsyon 150 ml, %7.5 solüsyon 75 ml, %23.4 solüsyon 30 ml gibi değişik konsantrasyonlarda bulunur. %3 hipertonic salin ile %20 mannitol ekiosmolarlardır. Mannitol benzeri bifazik etkinliği vardır. Kanın reolojisini değiştirir, artmış serebral kan akımı ve oksijenizasyon ile serebral otoregülasyon sistem aktivasyonu ve vazokonstriksiyon ortaya çıkar. İkinci olarak da osmotik gradient etkiyle, intraselüler alandan intravasküler alana suyun geçişini sağlar. Mannitolün aksine hacim genişletici özelliği vardır. Konjestif kalp yetmezliği gelişme riskine karşı furosemidle beraber kullanılabilir. Hangi konsantrasyonda kullanılması gerektiği üzerine bir fikir birliği yoktur. Bolus dozlarla kullanılması önerilir çünkü sürekli infüzyon halinde kullanıldığında beynin "idiyojenik osmoller" olarak tanımlanan taurin, glisin, glutamin ve sorbitol gibi solütlerle hiperozmolar duruma denge oluşturduğu ve etkisinin azaldığı, ayrıca rebound etki sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Kullanımı esnasında serum ozmolarite ve elektrolit düzeyleri yakın takip edilmelidir. Santral pontin miyelinozis korkulan bir yan etkisi olarak görülse de, başlangıçta hiponatremik olmayan hastalarda çok nadiren ortaya çıktığı belirtilmiştir. Diğer yan etkileri arasında, hiperkloremik metabolik asidoz, hipokalemi ve kardiyak fonksiyonu az olan hastalarda yüklenme bulguları sayılabilir. Bolus dozların miktarı, toplam serum Na açığı formülü ile hesaplanabilir ya da %3 NaCl 1 ml/kg 30 dk iv bolus yapıp, kontrol serum osmolarite ve elektrolit takiplerine göre de düzenlenebilir.

Toplam serum Na açığı (mEq/L) = Total vücut suyu (kgx0.6) x (Beklenen plazma serum Na – Gerçek plazma serum Na)

Mannitole benzer olarak nadiren de olsa diyabetik, yaşlı hastalarda hiperosmolar hiperglisemik koma geliştiğini bildiren vakalar vardır.

Mannitol ve hipertonic salin dışında henüz rutin kullanıma girmeyen bir diğer hipreosmolar ajan, hipertonic laktat'tır. Yapılan çalışmalarda, intrakraniyal basıncı azaltmada diğer ajanlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Laktat; anerobik metabolizma ürünüdür, hipoperfüzyonu gösterir, akut beyin hasarında glukoz yerine enerji üretiminde rol oynar, serebral damarlarda vazodilatasyon yaparak serebral kan akımını artırır ve iskemiden korur. Laktat ve olası diğer ajanlarla çalışmalar devam etmekte olup, kullanımları için henüz geçerli bir öneri bulunmamaktadır.

# SEPSİS VE TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ

**Dr. Öğretim Üyesi Burçin HALAÇLI**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara*

**S**epsis enfeksiyon etkenine karşı konağın verdiği düzensiz yanıtla seyreden bir sendromdur. Erken klinik bulgular inflamasyon ile başlar ve hematopatolojik değişikliklerin eşlik ettiği organ yetmezliği gelişir. Bu klinik fenotipin en iyi tanımlanan özellikleri tüketim trombositopenisi, hemolitik anemi, vasküler mikrotrombüs, çoklu organ yetmezliği (MOF), koagülopati ve septik şok gelişmesidir. Erken ve yeterli sıvı ve antibiyotik tedavisi uygulamaları ve gelişmiş yoğun bakım sistemlerine rağmen sepsis mortalitesi halen yüksek seyretmektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalar endotelial sistemde gelişen yıkıcı mekanizmaların septik şok tablosunun giderek kötüleşmesine yol açarak morbidite ve mortalite gelişimini arttırdığını göstermiştir. Koagülopati bu noktada anahtar rol oynamaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) sepsiste sıklıkla karşılaşılar. Açıklanabilir patofizyoloji koagülasyonun doku faktör (TF)/Faktör VIIa ilişkili hemostaz üzerinden kontrolsüz sistemik aktivasyonudur. Buna bağlı olarak trombositopeni, tüketim koagülopatisi, mikrovasküler trombus ve çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) gelişir. Bu anlamda sepsiste gelişen DIC makrotrombotik hastalıktan öte dissemine intravasküler mikrotrombotik (DİT) bir süreci tarifler ve klinik, patolojik, patofizyolojik özellikleri göz önüne alındığında trombotik trombositopenik purpura (TTP) benzeri bir sendrom olarak nitelendirilebilir. Klasik TTP de görülen ADAMTS13 aktivitesi azalması sepsis ilişkili TTP tablolarında ADAMTS13'e karşı inhibitör gelişmesine bağlı gelişebilir.

TTP-benzeri sendrom endotelialyopati ilişkili vasküler mikrotrombotik hastalık (EA-VMTD)/DİT'in hematolojik fenotipi olarak adlandırılabilir. Kritik hastalık ilişkili trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) ile seyreder. Tanı için TTP'de izlenen gen mutasyonu ve antikor ilişkili TTP'nin dışlanması gerekir. TTP'de böbrek ve beyinde görülen mikrovasküler trombusların yanında TTP-benzeri sendromda daha büyük damarlarda endotelial hasar gelişimine bağlı mikrotrombuslar görülebilir. Özellikle anormal kompleman aktivasyonu sayesinde purpurik döküntülerle birlikte uzuvlarda nekroza ilerleyebilen tablolar gelişebilir.

Sepsis ilişkili trombotik mikroanjiopatide klasik olarak şistosit ve MAHA gelişimi daha az oranda görülür. Altta yatan enfeksiyon etkeninin etkili antibiyotik ile tedavi edilmesi sıklıkla bu tablonun düzelmesine fayda sağlamaz. Teröpetik plazma değişimi önerilen etkin tedavi yöntemlerinden biridir. Filtrasyondan daha etkilidir. Olabilecek en erken fazda yapılması hayatidir. Plazma değişimi yerine sadece plazma replasmanının da yapılması yeterli olabilir. Ayrıca literatürde ekülizimab'ın tedavide etkin şekilde kullanıldığı vaka raporları da vardır.

# SEPSİSTE ANTİPSEUDOMONAL BETA-LAKTAMLAR: KISA İNFÜZYON MU, UZUN SÜRELİ Mİ ?

**Dr. Derya HOŞGÜN**

Ankara SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

**S**epsis ve septik şoklu hastalarda mortalite oranı tüm dünyada oldukça yüksektir. İntravenöz antibiyotiklerin erken, uygun ve doğru dozda kullanımı sepsis tedavisinin köşetaşdır. Antibiyotik tedavisinde lokal rezistans paterni ve spesifik organizmalara dikkat edilmelidir. Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda farmokinetik değişikliklerden dolayı standart dozda ilaç uygulamalarında fizyolojik parametrelerinde sürekli değişim gözlenmektedir. Antipseudomonal etkili beta laktam antibiyotikler sepsis ve septik şok hastalarında birinci basamak tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Beta laktam antibiyotiklerin infüzyonunda sepsisli hastalarda farmokinetik, farmodinamik değişikliklerden dolayı klinik uygulama standart değildir. Yapılan çalışmalarda beta laktam antibiyotiklerin zaman bağımlı mekanizmasıyla aktivasyonu tespit edildiği için devamlı uzatılmış ilaç uygulaması, standart aralıklı ilaç uygulamasına tercih edilmektedir. Özellikle sepsisle bağlantılı kritik hastalarda terapötik etkinlik amaçlı klinisyenlerin uzun süreli infüzyona yönelmesine sebep olmuştur. Literatürde derleme ve çalışmalardaki klinik veriler çoğunlukla retrospektif olup bazıları randomize kontrollü çalışmalardır. Williams ve arkadaşlarının derlemesinde beta laktam antibiyotiklerin uzun dönem infüzyonunun etkinliği için artan vücut ağırlığına göre terapötik ilaç monitorizasyonu olan ve olmayanlarda ileri araştırmalar önermişlerdir. Başka bir çalışmada rezistan organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda uzun süreli beta laktam antibiyotiklerin devamlı veya uzun süreli infüzyonu değerlendirilmesi önerilmiştir. Sepsis ve septik şoklu hastalarda beta laktam infüzyon uygulamaları faz 3 kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir.  $\beta$ -Lactam Infusion Group (BLING) III; faz 3, çok merkezli, prospektif sepsis hastalarında beta laktamların kısa veya uzun süreli infüzyon etkinliği için çalışma planlanmış. Primer sonlanım noktası 90 günlük mortalite iken; ikincil sonlanım noktası

randominasyondan 14 gün sonra klinik iyileşmeye bakılması; üçüncül sonlanım noktası ise randomizasyon sonrası 90 günde yoğun bakım ve hastane yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve renal replasman tedavisi olarak belirlenmiş. Sonuçta sepsisle ilişkili kritik hastaların alındığı 7000 olguda beta laktam antibiyotiklerin sürekli uygulamaları birincil sonlanım noktası sonuçları elde edilmiş ve 90 günlük mortalite açısından daha etkili bulunmuş. Leander ve arkadaşlarının derlemesinde 14 kontrollü randomize çalışma incelenmiş uzun süreli infüzyon avantajlı bulunmamış bunun nedeni olarak grupların heterojen olması ve kritik hastalarda subgrupların dışlanmamasına bağlanmıştır.

Sonuçta sepsis ve septik şoklu hastalarda antipseudomonal etkili beta laktam antibiyotiklerin etkinliği için eldeki kanıtlara göre genişletilmiş veya devamlı infüzyon yapılmalıdır. Sürekli infüzyonun rezistan organizmalarla olan enfeksiyonda ve vücut ağırlığına göre terapötik etkinliği için randomize, çok merkezli, prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- 1- Leander G, Eliasson E, Handrger H, et al. Beta lactam antibiotics and the question of dose regimen for severe infection. Prolonged infusion theroretically appealing—yet no evidence of clinical benefit. *Lakartidningen* 2015 (24):112.
- 2- Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam antibiotics infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 2019 Mar ;21(1):63-68.
- 3- Williams P, Cotta MO, Roberts JA. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of  $\beta$ -Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019 Aug;40(4):476-487.
- 4- Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, et al. Extenden infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017 Jul;15(7):645-652.
- 5- Richter DC, Heining A, Brenner T, et al. Bacterial sepsis: Diagnostics and calculated antibiotic therapy. *Anaesthesist* 2017 Oct;66(10):737-761.

# OPTİK SİNİR KILIF ÇAPININ ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Kamil İNCİ**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Eğitim Programı

**Y**oğun bakım, anestezi ve cerrahi esnasında hastalar çeşitli nedenlerle kafa içi basınç artışı riskiyle karşı karşıya kalabilmektedir. Özellikle riskli hastalarda kafa içi basınç artışının önlenmesi ve tedavi edilmesi ortaya çıkabilecek nörolojik hasarı engellemek açısından önemlidir. Kafa içi basınç ölçümünde kullanılan invaziv yöntemler altın standart olarak tanımlansa da, standart bir yoğun bakım veya cerrahi hastada rutin kullanımı mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda kolaylıkla uygulanabilen noninvaziv metodlar son zamanlarda ilgi görmeye başlamıştır. Bu yöntemlerden en çok dikkat çeken ise ultrasonografik olarak optik sinir kılıf çapı ölçümüdür

## Tartışma

Optik sinir kılıfı beyin zarı dura materinin bir uzantısıdır. Kafa içi basınç artışı durumunda kılıfın çapı genişlemekte ve çaptaki bu değişiklik kafa içi basıncının ultrason ile optik sinir kılıfı üzerinden değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ultrasonografik optik sinir kılıf çapı ölçümü, artmış kafa içi basıncı durumunun saptanması için kullanılan basit, kullanışlı ve noninvaziv bir yöntemdir. Artmış kafa içi basıncı durumunun oküler ultrasonografi ile saptanması ilk kez kadavralar üzerinde çalışılarak gündeme gelmiştir. Ardından Blaivas ve ark. tarafından acil servise başvuran ve kafa içi basınç artışından şüphelenilen hastalarda kullanımı tanımlanmıştır. Bilinç değişikliği acil servis ve yoğun bakım hastalarında pek çok nedenle meydana gelebilir ve kafa içi basınç artışı travma ve kanama gibi nedenlerle bunun nedeni olabilir. Bu hastalarda fizik muayenenin yeri sınırlı iken papil ödem gelişimi de kafa içi basınç artışından hemen sonra gelişmeyebilir. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda eğer invaziv kafa içi basınç monitörizasyonu yapılamıyorsa kullanımı; artmış kafa içi basıncı için yönlendirici olabileceği gibi akut artış paterni gibi bulgular gelişmesi de beyin ölümü tanısını

destekleyebilmektedir. Veriler bu nedenle kafa içi basınç artışı şüphesi olan yoğun bakım hastalarında periyodik olarak optik sinir kılıf çapı değerlendirilmesinin takibinin faydalı olabileceğini göstermektedir. Optik sinir kılıf çapı ölçümünde en sık kullanılan yöntem vizüel aks tekniğidir. Yüzeysel USG probunun göz küresi üzerine dik bir şekilde yerleştirildikten sonra hem mediyale hem de süperiora açı verilerek görüntü alınmasını içerir. Optik sinir çapı optik sinirin göz küresinden çıktığı yerin 3 mm distalinden ölçülür. Optik sinir yaklaşık 3 mm çapındadır. Optik sinir çapının 5 mm'den büyük olduğu durumlar kafa içi basınç artışı ile uyumludur (Optik Disk Çapı >5 mm olması ICP > 20 cm H<sub>2</sub>O için) Sensitivite 88% (95% CI = 47% to 99%) Specivite 93% (95% CI = 78% to 99%).

## Sonuç

Optik sinir kılıf çapı ölçümü; ucuz, tekrarlanabilir, komplikasyon riski düşük, enfeksiyon riski olmayan yoğun bakım, acil servis ve ameliyathane içinde uygulanabilir bir yöntem olması nedenleriyle riskli hastalarda kafa içi basınç artışını değerlendirmede ve önlemede iyi bir yöntem olabilir. Yaşa bağlı normal çap değerlerinin daha net tanımlanması ve uygulamada ve literatür verileri konusunda tecrübe kazanılması ile bu hasta gruplarında pratikte kullanımının yaygınlaşacağı tahmin edilmektedir.

## Kaynaklar

- 1- Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski P. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med*.2003;10:376-381.
- 2- Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med* 2008;15:201-4.
- 3- Toscano, M et al. "Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound Evaluation in Intensive Care Unit: Possible Role and Clinical Aspects in Neurological Critical Patients' Daily Monitoring." *BioMed research international* vol. 2017 (2017): 1621428. doi:10.1155/2017/1621428

# VASKÜLİT HASTASINA YAKLAŞIM

**Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**V**askülitler; damar duvarlarında inflamasyon ve nekroz ile seyreden birden fazla organda tutulum gösterebilen bir hastalık grubudur. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Vaskülitler; sadece bir organda veya bir vasküler yatakta lokalize olabileceği gibi, sistemik bir hastalık olarak da karşımıza çıkabilirler.

Vaskülitler; primer olabilir veya enfeksiyon, malignite, ilaç kullanımı veya konnektif doku hastalıkları gibi bir nedene sekonder olarak da gelişebilir

Primer vaskülitler, hakim olan tutulumun küçük, orta veya büyük damar olmasına göre alt gruplara ayrılmıştır. Küçük veya mikroskopik grup ise daha sonra antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler şeklinde ayrılmıştır.

Chapel Hill 2012 Konsensus raporuna göre büyük damar vaskülitleri; Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, orta duvar vaskülitleri; poliarteritis nodosa ve Kawasaki hastalığı, küçük duvar vaskülitleri; ANCA ilişkili vaskülitler, mikroskopik polianjitis, eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA), immün kompleks vaskülit, kriyoglobulinemik vaskülit, anti-GBM hastalığı, Henoch-Schonlein purpurası/IgA vaskülitleri olarak sınıflanmıştır. Behçet ise her boyuttaki ven ve arteri etkileyebilen bir hastalıktır.

## Yoğun bakım hastasında genel tedavi yaklaşımları

Yoğun bakım yatışı gerektiren, hayatı tehdit edici sistemik vaskülit saptanan hastalara öncelikle ortalama 3-6 süren indüksiyon rejimi ve ardından da 2 yıl sürebilen idame rejimi tedavinin temelini oluşturmaktadır. İndüksiyon tedavisinde yüksek doz glukokortikoid tedavi (3 gün boyunca metilprednisolon 1 gr/gün ve sonrasında 1 mg/kg/gün) ve sitotoksik tedavi (siklofosfamid 2 mg/kg/gün oral 3-6 ay veya 15 mg/kg IV 3 doz boyunca her iki haftada bir, daha sonra 3 haftada bir 3 ay boyunca) olacak şekilde kombine olarak uygulanır. Sistemik vaskülitin olduğu daha hafif hastalık ve enfeksiyon varlığında intravenöz immunglobülin (0.4 mg/kg/gün – 5 gün) gibi sitotoksik olmayan tedaviler de uygulanabilmektedir.

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit ya da ağır pulmoner hemoraji varlığında immünsupresif tedaviye ek olarak plazmaferez önemli bir tedavi seçeneğidir.

İlginç olarak yapılan çalışmalarda hastalık ciddiyeti ile artmış mortalite arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun hayatı tehdit edici bulguların çabuk tanınması ve tedavinin erken dönemde başlaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yoğun bakımda takibi gerekebilecek vaskülit ile ilişkili organ spesifik komplikasyonlar

**Pulmoner komplikasyonlar:** Küçük damar vaskülitinde nötrofilik infiltrasyon ile ilişkili ortaya çıkan alveol ve damar duvarındaki nekroz, parankim destrüksiyonu ve diffüz alveoler hemoraji (DAH) ile ortaya çıkan pulmoner kapillerit hayatı tehdit eden bulgulardan birisi olarak karşımıza çıkar. Küçük damar vaskülitleri dışında ilaç ilişkili ve bağ doku hastalığı ile ilişkili vaskülitlerde de ortaya çıkabilir. DAH tanısında bronkoskopi önemli bir tanı aracı olup seri alınan lavaj örneğinde kan ve hemosiderin yüklü makrofajların varlığı tanıyı destekler. Ayırıcı tanıda DAH'a neden olabilecek enfeksiyonlar, maligniteler, ilaçlar ve idiyopatik pulmoner hemosiderozis düşünülmelidir. İnterstiyel pnömoniler, interstiyel fibrozis, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pulmoner nodüller, pulmoner arter anevrizmaları vaskülit ile ilişkili diğer pulmoner bulgular olarak sayılabilir.

**Kardiyak komplikasyonlar:** Özellikle dev hücreli arteritte aortit, aort anevrizmaları, aort diseksiyonu ortaya çıkabilir. Takayasu arteritinde de intimal fibrozis sonucu aortik tutulum, sol kalp yetmezliği, pulmoner arter tutulumuna bağlı pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon ortaya çıkabilir. EGPA tanısı alan hastalarda miyokardın eozinofilik infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan kardiyak tutulum önemli bir mortalite nedeni olarak ortaya çıkmaktadır ve ANCA negatif olgularda daha sık görülmektedir.

**Renal komplikasyonlar:** Glomerulonefrit küçük damar vaskülitlerinde morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Takayasu arteritine %60-75 oranında renal arter tutulumu ve renovasküler hipertansiyon görülebilir. PAN'da ise vasküler oklüzyon ve renal enfarktler ortaya çıkabilir.

**Gastrointestinal komplikasyonlar:** PAN'da görülen mezenterik iskemi morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturur. Küçük damar vaskülitlerinde de gastrointestinal tutulum ortaya çıkabilmektedir.

**Nörolojik komplikasyonlar:** Körlük ve görme bozuklukları Dev hücreli arteritlerde, serebrovasküler hastalık, işitme kaybı, göme kaybı Takayasu arteritinde ortaya çıkabilen nörolojik bulgulardır. Mononöritis multiplex, ANCA ilişkili vaskülitler ve PAN da ortaya çıkabilen bulgulardandır

**Otolaringolojik komplikasyonlar:** Septal perforasyon, burun deformiteleri, işitme kaybı, subglottik stenoz granümatöz polianjistide ortaya çıkabilen üst havayolunun tipik komplikasyonlarıdır.

Sonuç olarak; sistemik vaskülitler birden çok organı tutabilen hastalıklardır. Bu hastalık grubunda hızlı tanı ve erken tedavi komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemlidir. Daha önceden vaskülit tanısı olan bir hastada yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkma durumunda, hastalık progresyonu yanı sıra, aldıkları immünsupresif tedaviye ikincil olarak çıkabilecek enfeksiyöz nedenler mutlaka değerlendirilmelidir.

# DONÖR BAKIMININ OPTİMİZASYONU

**Dr. Deniz KOSOVALI**

Ankara Şehir Hastanesi

**T**üm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ transplantasyonu için bekleyen hasta sayısı giderek artmaktadır. Ancak donör sayısı ile organ nakli bekleyen hasta sayısı arasındaki fark hala çok yüksek. Bu farkın azalması için yoğun bakım uzmanları potansiyel donörde beyin ölümünü erken tanıyıp, donörden en fazla sayıda organ transplantasyonunun yapılması ve transplantasyon sonrası greft fonksiyonlarının en iyi şekilde sürdürülebilmesi için beyin ölümü tanısından harveste gidene kadar olan dönemde donör bakımını en iyi ve doğru şekilde yönetmelidir. Beyin ölümü tanısından sonraki süreçte hasta bakımının yerini organ/organların bakımı alır.

## Hemodinamik değişiklikler ve yönetim

Beyin ölümü, beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak kaybolmasıdır. Kafa travması, intrakranial kanama veya serebrovasküler olay sonrası kafa içi basıncı akut olarak artar. Artan intrakranial basınç ortalama arter basıncını geçince serebral kan akımı bozulur ve santral sinir sisteminde iskemik cevap oluşur. İskeminin rostra-caudal olarak ilerlemesiyle sempatik ve vagal stimülüs bozulur. 'Otonom fırtına' olarak adlandırılan bu dönemin ilk fazında ponsta oluşan iskemi 'Cushing refleksi olarak adlandırılan hipertansiyon ve bradikardi ile karşımıza çıkar. Bulbusa doğru ilerleyen iskemi sonucunda katekolaminlerin aşırı salınması nedeniyle hipertansiyona taşikardi ve kardiyak outputta artış eklenir. İskemi spinal korda doğru ilerledikçe torasik sempatik fonksiyon kaybına katekolaminlerin azalması da eklenince vasküler tonusta azalma nedeniyle hipotansiyon, doku perfüzyonunda bozulma, aritmi, kardiyak arrest ve donörün kaybına kadar giden sonuçlar oluşur. Otonom fırtına döneminde gelişen taşikardi ve hipertansiyon atakları kısa etkili olan esmolol, nitratlar ve nikardipin gibi ajanlarla tedavi edilebilir. Bradikardik dönemde atropin etkisizdir. Bunu yerine pozitif inotrop etkili dopamin, adrenalin, izoprenalin kullanılır. Hemodinamik monitorizasyonda elektrokardiyogram, invaziv arteryel kan basıncı monitorizasyonu, santral venöz katater, transtorasik ekokardiyografi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Kalp/kalp-akciğer transplantasyonu planlanan donörlerde pulse pressure variation, pulmoner arter kateterizasyonu, stroke volem variation, sistemik vasküler rezistans, ekstrasvasküler lung water gibi monitorizasyon parametreleri de kullanılabilir. Temel hemodinamik hedefler şu şekilde olmalı; kalp hızı 60-120 atım/dk, sistolik kan basıncı >100 mmHg, ortalama arter basıncı >70 mmHg, santral venöz basınç 6-10 mmHg, ejeksiyon fraksiyonu >%45, pulmoner kapiller wedge basıncı 6-10 mmHg, kardiyak indeks 2.4 l/dk/m<sub>2</sub>, sistemik vasküler rezistans 800-1200dyne/s/cm<sub>5</sub>, santral

venöz oksijen saturasyonu >%60, idrar çıkışı 0.5-2.5ml/kg/sa. Hemodinamisi stabil donörlerde Hb düzeyi >7g/dL tutulmalı. Hipovolemi vazodilatasyon ve diyabetes insipidus nedeniyle donörlerde sıklıkla karşılaşılan sorundur. Hipovolemiyi düzeltmedeki ilk hedef organların maksimum perfüzyonunu için yeterli intravasküler volüm ve uygun kardiyak outputun sağlanması için yeterli miktarda uygun sıvı resüsitasyonu olmalı. Sıvı tedavisinde sıklıkla karşılaşılan zorluk akciğer ve böbreği korumaya yönelik sıvı yönetiminin birbirine zıt stratejileri içermesinden kaynaklanır. Renal transplantasyon için yoğun sıvı resüsitasyonu, akciğer transplantasyonu için ise konservatif sıvı tedavisi önerilir. Kristalloid solüsyonları resüsitasyonunda ilk tercih edilen sıvılardır. Ancak hipernatremi veya hiperkloremik metabolik asidozda %0.9 salin kullanılmamalı. Hipernatremide hipotonik sıvılar tercih edilmeli. Kolloidlerden hidroksietil starch (HES) akut böbrek hasarı, koagülopati gibi sorunlara yol açtığı için rutin kullanımını önerilmez. Yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyonda dopamin inotrop ve vazopresör etkisinden dolayı ilk seçenektir. İmmunmodülatör özelliğinin yanı sıra hem oksijenaz-1'i indükleyerek iskemi/reperfüzyon hasarını ve inflamasyonu azaltır. Renal transplantasyon sonrası alıcılarda ilk haftada diyaliz sayısında azalma ve akciğerlerde alveoler sıvı klirensinin daha hızlı olduğu gibi pozitif sonuçları da bulunur. Vazopressin V1a reseptörleri, nitrik oksit yolağı ve vasküler düz kas hücrelerindeki potasyum kanalları aracılığı ile etki gösterir. Ayrıca diyabetes insipidus etkili bir şekilde önler ve katekolamin ihtiyacını azaltır. Norepinefrin potansiyel donörlerde diğer ajanlara ek veya dopamin infüzyonu  $\geq 10\mu\text{g/kg/dk}$  olduğunda ikinci ajan olarak yada hemodinamik instabilite geliştiğinde kullanılır. Norepinefrin kullanımının kalp transplant alıcılarında 1 yıllık sağkalımı azalttığı saptanmıştır.

## Endokrin değişiklikler ve yönetimi

Beyin ölümünde hipotalamo-pitüiter aks iskemik hasardan kolayca etkilenir ve anterior hipofizden salınan TSH ve ACTH salınımı ile posteriorndan salınan arjinin vazopressinin (antidiüretik hormon) salınımı etkilenir. Klinik olarak ise en sık vazopressin düzeyinin azalması yada tamamen yokluğuna bağlı olarak hipovolemi, hiperosmolarite, hipernatremi bulguları ile diyabetes insipidus gelişir. Yeterli sıvı tedavisine rağmen devam hipotansiyonda vazopressin 0.01-0.04 IU/dk, DI tablosunda desmopressin 1-4  $\mu\text{g}$  dozunda başlanarak idrar çıkışı ve serum sodyum ve osmolaritesine göre 1 ve 2  $\mu\text{g}$  6 saatte bir eklenir. Tiroid aksındaki değişiklik sonucu genellikle T<sub>3</sub> düşük, T<sub>4</sub> normal, TSH normal veya artmıştır. Beyin ölümünde rutin tiroid hormon tedavisi önerilmez. Ancak hemodinamisi stabil olmayan veya kardiyak



disfonksiyon olan donörlerde önerilir. Tedavi için 20 µg bolus, 10 µg/sa infüzyon T<sub>4</sub> veya 4µg bolus 3µg/sa infüzyon dozda T<sub>3</sub> verilebilir. Beyin ölümünde kortikosteroid tedavisi iki nedenle desteklenir. Birincisi hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta bozulma nedeniyle hemodinamik unstabilite durumunda, ikincisi ise greft fonksiyonunu negatif yönde etkileyen inflamasyonu azaltması nedeniyledir. Metilprednizolon 1 gr iv, 15 mg/kg/sa veya 250 mg iv bolus ardından 100 mg/sa infüzyon, hidrokortizon ise 50 mg iv bolus ardından 10 mg/sa infüzyon veya 300 mg/gün iv infüzyon verilir. Beyin ölümünde insülin düzeyinde azalma, insülin direnci sonucu hiperglisemi gelişir. Hiperglisemi donörlerde renal fonksiyon ve pankreas allogreft kaybıyla ilişkilidir. Ayrıca ciddi hipeglisemi osmotik diürez, sıvı kaybı ve elektrolit anormalliklerine neden olur ve yoğun bakımda enfeksiyon riskini artırır. Glukoz düzeyi >180 mg/dL olduğunda insülin infüzyonu ile tedavi edilmelidir.

### Pulmoner değişiklikler ve yönetimi

İskemi reperfüzyon hasarı, ventilatör ilişkili hasar/pnömoni, inflamasyon ve nörojenik ödem alveoler hasara yol açarak akut respiratuar distres sendromuna benzer klinik oluşturur. Donör bakımında hedef, diğer organları da koruyacak şekilde gaz değişimini sürdürürken akciğerleri de korumak olmalı. Bunun için rutin solunum fizyoterapisi, sık trakeal aspirasyon, bronkodilatör tedavi, baş elevasyonu, gerektiğinde bronkoskopi gibi standart bakımların yanı sıra akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanmalıdır. Tidal volüm 6ml/kg (ideal kiloya), peak hava yolu basıncı <40 cm H<sub>2</sub>O, plato inspiratuar basınç <30 cm H<sub>2</sub>O, ekspiryum sonu pozitif basınç 5-10 cm H<sub>2</sub>O, inspire edilen oksijen fraksiyonu PaO<sub>2</sub> ≥80 mmHg olacak şekilde en düşük düzeyde tutulmalıdır. Tüm bu yöntemler uygulanırken hedef pH7.35-7.45, SpO<sub>2</sub> ≥%95, PaO<sub>2</sub> ≥80-100 mmHg ve bu değeri sağlayacak en düşük FiO<sub>2</sub> düzeyi, PaCO<sub>2</sub> 35-45mmHg olmalıdır.

### Diğer

Optimal beslenme stratejileri randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle hala net olmamakla birlikte, önerilen beyin ölümü yokmuş gibi beslenmeye devam edilmesi ve parenteral nutisyonundan kaçınılması yönündedir. Donör bakımında da yoğun bakım hastalarında olduğu gibi nazokomiyal enfeksiyonlardan kaçınılması için rutin protokoller uygulanmalı (sık trakeal aspirasyon, baş elevasyonu, kateter bakımı gibi). Donörde sepsis veya bakteriyemi varlığında ancak donasyonda kontrendike durum olmadığında uygun antibiyotik rapiden 24-48 saat sonra transplantasyon yapılmalı. Nedeni bilinmeyen ateş varlığında ise transplantasyon kontrendikedir. Nekrotik beyin dokusundan salınan tromboplastin yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilir. Aynı zamanda endotel hücreleri, lökositler ve trombositler aktive olur. Fibrin birikimi ve serbest Hb transplantasyon sonrasında organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Hemodinamik olarak stabil donörlerde hedef hemoglobin düzeyi >7g/dl, INR<2 ve trombosit sayısı >80.000 düzeyinde olması önerilir. Beyin ölümünde hipotalamik disregülasyon nedeniyle termoregülasyonda bozulma, metabolik hız ve kas aktivitesinin kaybıyla ısı üretimi azalır ve vazopleji nedeniyle ısı kaybı artar. Tüm bunların sonucunda hipotermi gelişir. Donör bakımındaki optimum vücut ısısı hedefi >35°C'dir. Hedef ısıya ulaşmak amacıyla pasif ısı kaybının azaltılmak için ısıtıcı battaniyeler, sıcak hava cihazları, ısıtılmış sıvı infüzyonu ve ekstrem durumlarda intravasküler cihazlar kullanılabilir.

Sonuç: Donör potansiyeline sahip olan beyin ölümü tanısı alan olgularda başta kardiyorespiratuar ve endokrin sistemde olmak üzere birçok fizyolojik değişiklikler gelişir. Bu sürecin yönetiminde donör bakımının optimizasyonunu sağlamak için bir konsensus sağlanması önemlidir.

# SEPSİSTE HİDROKORTİZON, ASKORBİK ASİT VE TİAMİN

**Prof.Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI**

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım Uzmanı*

**S**epsisin mortalitesi henüz arzu edildiği kadar düşürülmüş değildir. Çok gelişmiş ülkelerde sepsis mortalitesi % 25, septik şok mortalitesi %50'ye yakın geriletilmiş ancak düşük gelirli ülkelerde sepsis /şok ölüm oranı hala %60 dolaylarındadır.

Son 30 yıl içinde 100'den fazla yeni Faz 2,3 tedavi yaklaşımı, girişim denenmiştir arayışlar halen de devam etmektedir. Marik ve arkadaşları sepsis septik şok hastalarında rehberine uygun tedaviler ile birlikte hidrokortizon, C vitamini ve Tiamin uyguladıklarında mortalitenin %8.4, uygulanmayan grupta ise %40.4 olduğunu bildirdiler. Çalışma Chest dergisinde yayınlanınca büyük tartışma başladı. Araştırmacılar ölmek üzere olan 3 septik şok hastasına C vitamini ve hidrokortizon uyguladıktan sonra 3 hastasında kalıcı organ yetmezliği gelişmeden iyileştiğini gözledikten sonra bu uygulamayı merkezlerinde sürdürmüşler. Bu kombinasyonun terapötik etkinliğini göstermek için de çalışma planlamışlardır. Sepsis/septik şok tanısı alan 47 hastaya rehberine uygun konvansiyonel tedavilerin yanında prokalsitonini >2 ng/ml olanlara ilk 24 saat içinde hidrokortizon 50 mg x 4, 7 gün, C vitamini 1,5 gr x 4, 4 gün, tiamin 200 mg x 2, 4 gün uygulamışlardır. Aynı sayıda, bu tedavinin uygulanmadığı, bazal karakteristikleri aynı olan prokalsitonini < 2 ng/ml olan hasta ile mortalite, renal replasman tedavisi oranları, vasopressör tedavi ihtiyacı, mekanik ventilasyon uygulanma süresi, yoğun bakım kalış süresi, prokalsitonin klerensi, SOFA değişimini karşılaştırılmıştır. Tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla mortalite %8,4 vs %40.4, vasopressör tedavi ihtiyacı 18 saat vs 54 saat, renal replasman tedavisi uygulanma oranı %10 vs % 33, delta SOFA 4,8 vs 0.9, prokalsitonin klirensi %86 vs % 34 bulunmuştur. Tedavi grubunda başarı oldukça yüksektir. Bu yayın birçok tartışmayı beraberinde getirmiştir. Yapılan itirazlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Araştırma ekibi bu eleştirileri literatür kanıtları ile birlikte yanıtlamaya çalışmışlardır.

Sepsiste aşırı inflamasyon ve oksidatif stresin yol açtığı vasopleji, kapiller göllenme ve organ yetmezliği yolu ile mortalite artışı olmaktadır.

## Kritik Hastada C Vitamini ve Tiamin Eksikliği

Kritik hastada özellikle sepsis/ septik şokta şiddetli, akut C vitamini eksikliği olduğu bildirilmektedir. İnflamatuvar mediatörler C vitamininin endotel içine alınmasını azaltmaktadır. Vitamin C konsantrasyonunun azalmasının inflamasyonun artmasına, organ yetmezliğine ve mortalite artmasına katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Kritik hastalarda Tiamin eksikliği de %70 olguda görülebilmektedir.

## Yüksek Doz C Vitamininin Güvenle Kullanılabilirliği

Akut durumlarda parenteral olarak C vitamininin 6 grama kadar verilebileceği prospektüs bilgisi olarak vardır. Yüksek doz C vitamini genel cerrahi, travmatik hasar, sepsis, pankreatit yanık, ARDS hastalarında güvenle kullanılmış yan etki bildirilmemiştir. Klinik olarak 2 pilot çalışmada sepsis / septik şok hastalarında yüksek doz C vitamini kullanılmış ve güvenlik sorunu bildirilmemiştir. Kortikosteroid doz çalışmaları sepsiste çoktur ancak C vitamini ile ilgili çalışma azdır. Kritik hastada eksikliği gidermek için 3 gr/gün üzerinde verilmesi önerilmektedir.

## Kombinasyonun Birlikte Kullanılmasının Gereklileri

Standart tedavilere ilave olarak hidrokortizon, C vitamini ve tiamin kombinasyonunun kullanılmasının inflamasyon ve oksidatif stresi kontrol ederek mortalite azalmasına yol açtığı

**Tablo 1.** Marik ve ark. çalışmasına yapılan itirazlar

|  |
|--|
| Randomize kontrollü çalışma değildir.  |
| Bu kombine tedaviye ilişkin ClinicalTrials.gov ve pubmed'te çalışma yoktur.  |
| Sepsiste C vitamini ile ilgili 1 çalışma vardır, tiamin ile ilgili 2 çalışma vardır başarılı sonuç bildirilmemiştir.   |
| C vitamininin yüksek doz uygulaması ile ilgili başarılı bildiren klinik çalışma yoktur.                                |
| Grupların bazal karakteristikleri farklıdır.   |
| Uygun antibiyotiğin kullanıma zamanı belirtilmemiştir, bu konu mortalite ile doğrudan ilişkilidir.                     |
| Kontrol grubunda 28 hastaya hidrokortizon verilmiştir.   |
| C vitamini güvenliği ve etkinliği için yeterli çalışma yoktur.   |
| Tek merkez, örneklem sayısı küçük, mevsimsel farklılık var.  |
| Hastane mortalitesi iyi tanımlanmamıştır, taburculuk kriterlerinden etkilenmiş olabilir.                               |
| Son dekatlarda yoğun bakımda yeni tedavi/girişimlerin büyük çoğunluğu sonraki yıllarda mortalite artışı ile sonlanmış. |

ileri sürülmektedir. Supportif tedaviler ile şok önlenirse, yeterli doku perfüzyonu ve kardiyak output sağlansa bile sepsisin progresyonu ile hastalar ölebilmektedir. Ölüm mikrovasküler sirkülasyonun bozulmasından mı olmaktadır? Son tedavi yaklaşımları inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmayı hedeflemektedir. İmmun modülatörler inflamatuvar yanıtı kontrol etmek için kullanılmıştır. 1990'lerde proinflamatuvarlara karşı antikolar kullanılmıştır. Anti-LPS HA-1A antikoları, anti-TNF antikoları, anti-TNF reseptör antikoları ile 28 günlük mortalite değişmemiştir. İmmun kaskadın TLR proteinleri, IL-1, anti-GCSF gibi mediatörleri de kullanılmış ancak sonuçlar iyileşmemiştir.

Rekombinant human activated Protein C ile fibrinolitik etki, trombozun inhibisyonu, mikrovasküler disfonksiyonun engellenmesi, multiorgan yetmezliğinin engellenmesi yoluyla sağkalım iyileşmesi gösterilmiş ancak sonraki yıllarda kanamanın artmasıyla mortalite artışına yol açtığı gösterilmiş ve piyasadan toplatılmıştır.

İnflamasyonu modüle eden oksidatif stresi azaltan C vitamini sepsiste adjuvan tedavi olabilir mi?

Hidrokortizon ve C vitamini inflamatuvar kaskadın birçok yerinde sinerjistik davranmaktadır. Hidrokortizon C vitamini taşıyıcılarının, sitokine bağlı down regülasyonunu iyileştirir böylece C vitamininin hücre içi geri alımı artar bu da glukokortikoid reseptör duyarlılığını iyileştirir.

Ayrıca bu iki molekül nükleer kappa B'yi inhibe ederek proinflamatuvar mediatör üretimini azaltır, endotel hücreleri arasında bağı güçlendirir, endotel bütünlüğünü korur dolayısıyla mikrosirkülasyonu artırır.

Deneysel bir araştırmada insan akciğeri vasküler endotel hücreleri endotoksine maruz bırakılmış, hidrokortizon + C vitamini ve ajanlar tek tek uygulanmış, endotelial bütünlüğün ancak kombinasyon tedavisinde korunduğu gösterilmiştir.

Klinik olarak da sepsiste hidrokortizon ve C vitamini tek tek uygulandığında sonuçlanmalarda olumlu etki çok az olmuştur. HYPRESS (hidrokortizon for Prevention Septic Shock) çalışmasında hidrokortizon infüzyonunun mortalite üzerine faydası olmamıştır.

Tiamin de birçok enzimde kofaktördür. Aerobik metabolizma için gerekli olan pürivat dehidrogenaz enziminin kofaktörüdür. Oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmak suretiyle non kofaktör etkinlikte göstermektedir.

### **Yüksek Doz C Vitaminin İmmünite Üzerine Etkileri**

Vitamin C lökositlerin içinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Kemotaksis ve lenfosit proliferasyonunu artırır. C vitamini eksikliğinde natural killer hücrelerin bakteriyi öldürmesi gecikir, sitotoksik T hücre aktivitesi baskılanır. C vitamininin bakteriostatik etkisi de vardır. İn vitro çalışmalarda C vitamini varlığında bakteriyel replikasyonun önemli oranda inhibe olduğu gösterilmiştir. C vitamini TNF'nin uyardığı hücre içi adhezyon molekülleri üretimini inhibe eder, lökosit yapışkanlığı azalır, mikrosirkülasyon iyileşir. Makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını iyileştirir.

### **Yüksek Doz C Vitaminin Mikrosirkülasyon Üzerine**

C vitamininin endotel bariyerinin ve mikro sirkülasyonun korunmasına katkı sağladığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar vardır. Kollajen biyosentezi için kofaktördür, damar bütünlüğüne ve yara iyileştirmesine katkı sağlar.

C vitamini verilmesinin hemodinamik stabilizeye pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Zabet' in çalışmasında 6 saat ara ile 25 mg / kg C vitamini verilen septik şok hastalarında vazopressör süre ve dozunda anlamlı azalma olmuştur. Vazopressör ihtiyacı yarı yarıya (7,44 mcgr epinefrin vs 13.79 mcgr) azalmıştır. 28 günlük mortalitede de azalma anlamlı (%14.28 vs %64,28) olmuştur. YBÜ'de kalma süresi değişmemiştir. Tanaka'nın prospektif randomize kontrollü çalışmasında yanık nedeniyle kritik olan 37 hastada yüksek dozda C vitamini uygulanması ile resüsitasyon volümü azalmış, gaz değişimi iyileşmiş, MV süresi kısalmıştır.

Fawler'in çalışmasında şiddetli sepsis hastalarında C vitamininin infüzyonunun güvenliği çalışılmıştır. Bir gruba 50 mg/kg/24 saat, diğer gruba 200 mg/kg, 48 saat, toplam 96 saat tedavi uygulanmıştır. Yüksek doz C vitamini uygulanan grupta SOFA skorunda hızlı düşme olmuş kontrol grubunda azalma olmamıştır. CRP ve prokalsitoninde anlamlı azalma olmuş, yan etki bildirilmemiştir.

Cell free DNA, mitokondrial DNA, sepsis ilişkili mortalitede prognostik önemi olan yeni göstergelerdir. Bunların düzeylerinin artması yoğun bakım mortalitesi artışı ile ilişkili bulunmuştur. Natarajan, Fowler'in çalışmasının veri tabanında yaptığı retrospektif çalışmada C vitamini verilmesi ile sepsis şiddeti ile ilişkili göstergelerin ( cell free DNA, mitokondrial DNA, host defensin) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

### **Yüksek Doz C vitaminin Hormonal / Adrenerjik Etkileri**

Stress durumlarında adrenal glanddan salgılandığı ve nutrient olmaktan çok stress hormonu olarak çalıştığı bildirilmiştir. Norepinefrin ve vazopressinin endojen sentezini artırarak vazomotor yanıtı artırır. Vazopressin sentezinde kofaktördür. Sepsiste vazopressin erken fazda fazla artar ancak hipotansiyon ve şok ilerledikçe vazopressin ve vitamin C deplase olur.

C vitaminine katekolamin biyosentetik yolağında ihtiyaç vardır. Kritik hastada katekolamin sentezi azalmıştır. Bu durumdan adrenal askorbik asit depleasyonu sorumlu tutulmuştur. Katekolamin sentezinde 2 basamakta c vitaminine ihtiyaç vardır. Bunlardan ilki dopamin beta hidroksilaz enziminde kofaktördür. Dopaminden epinefrin yapımını katalizlemektedir. Böylece vasopressör yanıt, alfa, beta adrenerjik reseptör aktivitesi artar, vasküler tonus ve kardiyak output artar. İkincisi de L DOPA sentezinde hız belirleyici kofaktördür ki L-dopa da dopaminin prekürsörüdür. Adrenerjik reseptör aktivitesi düzenlenir epinefrin etkisi artar.

### **Yüksek Doz C vitaminin Antioksidan Etkileri**

C vitamini anahtar antioksidanlardan biridir ve birçok biyolojik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapmaktadır. C vitamini güçlü bir antioksidandır. NOX (nicotinamid adenin dinükleotid oksidaz) sepsis ve iskemik durumlarda endotel disfonksiyonu olduğunda aktive olur. NOX ile oksijen radikalleri oluşmasıyla

endotel bariyer bozulur sıkı bağlar bozulur ve ekstrasvazasyon olur. C vitamini NOX aktivasyonunu inhibe eder, endotel bütünlüğü korunur perfüzyonun iyileşmesine katkı sağlar.

Sepsiste nötrofillerden serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Oksijen radikalleri mikroorganizma ölümüne yol açmaktadır ancak hücrel hasara da yol açmaktadır. C vitamini nötrofile bağlı lipid oksidasyonunu en etkili engelleyen antioksidandır. Plasma C vitamini tüketimi nötrofil aktivasyonu ile birlikte çok hızlı olmaktadır. Dolayısıyla erken dönemde intravenöz vitamin C tedavisi lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonunu sınırlaması bakımından faydalıdır.

Demir ve bakır içeren enzimler için esansiyel kofaktördür. Oksidatif stresi azaltır. ROS temizleyicileri oluşturur. Endotel hasarını azaltır. Katekolamin ve vazopressör üretimine katkıda bulunur. Vasküler tonus ve perfüzyonun sürdürülmesinde önemli katkı sağlar.

### Neden Tiamin Kullanıldı?

Yüksek doz C vitamini verilmesi ile oksalata metabolik konversiyon oranı artar. Tiamin eksikliğinde oksalata dönüşüm artmaktadır. Tiamin renal oksalat kristalizasyonu riskini azaltmak için kullanılmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde yüksek doz C vitamini hiperoksalüri nedeniyle akut böbrek hasarına yol açabilir ancak 10 gr/gün altında böyle bir etki bildirilmemiştir.

Donino'nun pilot çalışmasında tiamin eksikliği olan septik hasta grubunda destek alanlarda laktat seviyesi ilk 24 saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür. Mortalite tiamin alan grupta %13 almayan grupta % 46 bulunmuştur. Ayrıca tiamin verilen grupta renal replasman uygulanan hasta %3, kontrol grubunda % 21 bulunmuştur .

### Son Söz

Kanıt değeri yüksek olmayan az sayıda çalışmada yüksek doz C vitamininin sepsiste mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilatör uygulanma süresi, renal replasman tedavisi uygulanma oranı, vasopressör tedavi ihtiyacı gibi parametrelerde bazı yayınlar iyileşme bildirirken bazı yayınlar faydalı etki bildirmemiştir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-38.
2. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2):94-100.
3. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44(2):360-367.
4. Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet- Critical Care Trials Group. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(17): 1775-1785.
5. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12:32.
6. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2068-2083.
7. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*. 2015;19:418.

# TERMINAL HASTADA DİSPNE YÖNETİMİ

Doç. Dr. Özlem YAZICIOĞLU MOÇIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

**D**ispne; hava açlığı, nefes alma çabasının artması, göğüste sıkışıklık hissi, hızlı soluma ve boğulma hissi gibi farklı şekillerde ifade edilen bir semptomdur. Amerikan Toraks Derneği dispneyi, farklı ağırlık derecesi ile değişen kalitatif olarak farklı duyular içeren solunum rahatsızlığının subjektif değerlendirmesi olarak tanımlamaktadır. Dispne varlığı ve derecesi de O<sub>2</sub> saturasyonu, solunum hızı ve kan gazı analizi ile yeterince değerlendirilemeyebilir. Dispne ileri evre ve yaşamı tehdit eden hastalıklarda sık görülür. Akciğer Kanseri olgularda tanı anında %15, ilerleyen dönemlerde ise %65 oranında dispne bildirilmiştir. Hastalığın ilerlemesi ile dispnenin ciddiyeti artış gösterir. İlerlemiş ve terminal hastalarla yapılan bir derlemede, kanserde %16-77, kronik kalp yetmezliğinde %18-88, renal hastalıklarda %11-82 ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında(KOAH) %56-98 oranında olduğu bildirilmiştir. Dispne solunumsal, kardiyolojik, psikolojik ve sistemik birçok hastalığın seyrinde ortaya çıkabilir.

Dispne yaşam kalitesini bozarak günlük aktivitelerde kısıtlılıklara yol açar ve sosyal izolasyona neden olur. Hem hastalar hem de yakınları için rahatsız edici olup artan anksiyete, depresyon, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Terminal hastada dispnenin şekli, ağırlığı, etkileri ve yarattığı etki açısından değerlendirilmesi gerekir. Dispnenin ağırlık derecesini saptamada en sık kullanılan yöntemler 1-10 arasında numaralarla değerlendirme yapan numerik skalalar, görsel analog skalası(1-100mm arası) yer alır. Modifiye Borg Skalası da sözel bir skala olup klinik ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.

Dispneli hastada amaç semptomun neden olduğu kaygıyı ortadan kaldırmaktır. Terminal hastalığa yönelik palyatif bakım verilen hastada dispneye neden olan hastalık genellikle tedavi edilebilir durumda değildir. Hastaya ait spesifik hastalık durumu ile ilgili spesifik tedaviler verilebilir. Ayrıca dispneye yaklaşımda spesifik tedavi edilebilir durumların dışında bazı destek tedavilere de başvurulur. Bu tedavi yaklaşımları non-farmakolojik ve farmakolojik olarak gruplandırılabilir.

Dispne tedavisinde önerilen non-farmakolojik tedavi yöntemleri; hastanın kondisyon kaybını önlemeye, göğüs duvarı ve iskelet kaslarının mekanik etkinliğini artırmaya ve dispne algısını azaltmaya yönelik yaklaşımlardır. Göğüs duvarı vibrasyonu, nöromusküler elektrik stimülasyon, fan destekli yürüyüş, solunum eğitimi, solunum relaksasyon eğitimi önerilen yöntemler arasındadır. Göğüs duvarı vibrasyonu ve nöromusküler elektrik stimülasyonu, dispne tedavisinde yüksek kanıt düzeyinde en etkili yöntemler iken, destekli yürüme ve solunum eğitimi orta kanıt düzeyinde etkin yöntemlerdir.

Dispne tedavisinde O<sub>2</sub> tedavisi en çok uygulanan yöntem olmakla beraber etkinliği sanıldığı kadar yüksek düzeyde olmayan bir yöntemdir. İstirahat dispnesi olan hipoksemik ileri evre kanser hastalarında O<sub>2</sub> destek tedavisinin kısa dönem etkinliğini değerlendiren çalışmaların bir kısmında dispnede anlamlı düzelleme saptanırken, bir kısmında etkisi saptanamamıştır. Hipoksemik olmayan dispneik olgularda ise O<sub>2</sub> tedavi etkinliği gösterilememiştir.

Non-invasiv mekanik ventilasyon(NIV), solunum kaslarındaki yükü ve solunum işini azaltarak dispneyi azaltmak için kullanılabilir. İleri evre KOAH olgularında NIV ile dispne algısında azalma saptanırken, ciddi dispnesi olan son dönem kanser hastalarında palyatif tedavide yeri tartışmalıdır.

Büyük dudak solunumu ve diyafragmatik solunum gibi solunum teknikleri, solunum hızının kontrolünü sağlayarak dispneik hastalarda faydalı sonuçlar elde edilmesini sağlar. Solunum kaslarının gücü artar, diyafragmanın işi azalır, alveolar ventilasyon artar. Bu solunum tekniklerinin etkisi daha çok KOAH da gösterilmiştir. Bazı pozisyonlar hastaların dispne hissini azaltmaktadır. Pozisyon transdiyafragmatik basıncı azaltıp, akciğer ekspansiyonunu arttırıp gaz değişimini arttırmaya etki eder. Egzersiz de kondisyon bozukluğunda ilerlemeye engel olmak için önerilmektedir. Dispneli hastaların sedanter yaşantısını değiştirmek suretiyle etki eder. Kanseri hastalara düzenli egzersiz programı önerilir. Hastanın yaşadığı ortamın fiziksel özellikleri dispne hissini azaltır. Geniş, dışarıyı gören bir oda ve serin ortam dispne hissini azaltır. Ortamı serinletmek için hastanın yüzüne yönlendirilen düşük ayarda bir fan kurulabilir. Soğuk fasyal stimülasyon, dispnesi olan hastalarda yüz bölgesindeki reseptörlerin uyarılması veya cilt yüzeyindeki ısının düşmesi ile santral inhibisyon oluşturarak dispne algısını azaltır.

Dispne tedavisinde önerilen farmakolojik tedavi yöntemleri; opioidler, benzodiazepinler, bronkodilatatörler, sistemik steroidler, diüretikler olarak belirtilebilir. Opioidler, dispnenin semptomatik tedavisinde en iyi tanımlanmış olan ilaçlardır. İleri akciğer kanserli olgular, ileri havayolu obstrüksiyonu ve kalp yetmezliğine bağlı dispne tedavisinde önerilirler. Ventilasyon, O<sub>2</sub> tüketimi, santral reseptörlerde CO<sub>2</sub> duyarlılığı azalır ve kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelleme sağlar. Morfinin anksiyolitik etkisi ile anksiyetenin neden olduğu dispne hissini azaltır. Kodein, dihidrokodein, diamorfin ve oral transmukozal fentanil de etkinliği gösterilen ilaçlar arasındadır, ancak en çok çalışılan ilaç morfindir. Opioidlerin solunum depresyonu yapma riski nedeniyle dispne tedavisinde dikkatli kullanımı önerilir. Opioid kullanımında, daha önce kullanmayan hastaya en düşük dozda başlanmalı ve hasta yanıtına göre

doz ayarlaması yapılmalıdır. Ağrı ve dispne nedeniyle kronik opioid kullanan hastada %25 doz artımı önerilmektedir. Opiod tedavisine bağlı yan etkiler; bulantı, kusma, ağız kuruluğu, sedasyon, mental durumda bozulma, konstipasyon, uykuda O<sub>2</sub> desaturasyonu ve solunum depreyonudur. Ciddi KOAH, kronik akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda doz %50 azaltılarak başlanmalıdır. Etki süresi kısa olduğu için 4 saat aralıklarla uygulanması önerilmektedir. Aralıklı tedaviye yanıt alınamayan hastalarda sürekli intravenöz infüzyon yapılabilir.

Benzodiazepinler, şiddetli dispneye anksiyete eşlik ettiği durumlarda tedavide yer verilebilir. Anksiyolitiklerin dispne tedavisinde etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Dispne tedavisinde ilk sırada kullanımı önerilmemekle beraber anksiyetesi olan hastalarda dikkatli kullanımı fayda sağlayabilir. Önerilen dozlar, lorazepam 0.5-1.0mg/6 saat veya diazepam 5-10mg/6 saat'dir. Daha hızlı etki için midazolam 2.5-5 mg intravenöz/intramuskuler uygulanabilir.

## Kaynaklar

1. ATS documents. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Assessment and palliative management of dyspnea crisis. Annals ATS; Vol 10, Number 5: October 2013
2. ATS documents. An Official American Thoracic Society Statement: Update on Mechanisms, Assessment and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med Vol 185 Iss 4 pp: 435-452, Feb 12 2012.
3. Magnus P Ekström, Amy P Abernethy, David C Currow. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. BMJ 2014;349:g7617.
4. M Kloke, N Cherny, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 26(Supplement 5):v169-v173,2015.
5. Arif H Kamal, Jennifer M Maguire, Jane L Wheeler, David C Currow, Amy P Abernethy. Dyspnea Review for the Palliative Care Professional: Treatment Goals and Therapeutic Options. Journal of Palliative Medicine Vol 15, Number 1, 2012

# YOĞUN BAKIMDA OBEZ HASTALAR

**Dr. Saba Mukaddes SAYGILI**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi*

**O**bezite günümüzde epidemik olup İngiltere halkının %25'i, TEKHARF çalışması ile Türkiye halkının %30 obezdir. Bu da; yoğun bakımda obez hasta sayısında gittikçe artış olacağını göstermektedir. Yoğun bakımdaki obez hastalar daha fazla mekanik ventilatörde kalmakta ve daha uzun süre takip edilmektedir. Hem morbidite hem de mortalite oranları daha yüksektir. Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan ve bel çevresi (erkeklerde 102 cm kadında 88 cm) geniş olan hastalar obez olarak değerlendirilir. Bu hastalarda daha fazla oranda kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar görülür, komorbid hastalıkları daha fazladır, ilaçların farmakokinetiği değişmiş ve kendilerine özgü mekanik problemleri vardır.

## 1- Hava yolu yönetimi Entübasyon

Obez hastalarda hava yolu sağlanırken gelişebilecek komplikasyonlar genel popülasyona göre iki kat daha fazladır. Entübasyon daha zor, entübasyon tüpünün supraglottik yerleştirilmesi trakeostomi yerinde hata ve buna bağlı komplikasyonlar daha fazladır.

Boyun hareketlerinin ve ağız açıklığının kısıtlı olması, kısa boyun, büyük dil, aşırı büyümüş faringeal ve palatal yumuşak doku, kısa sterno-mental aralık, fazla büyük meme dokusu nedeniyle entübasyon bu hastalarda çok daha zordur. Bu nedenlerle deneyimli bir yoğun bakımcı ve zor entübasyon malzemeleri hazır olarak hava yolu sağlanmasına çalışılmalıdır. Anormal abdominal yağ dokusu nedeni ile diafragma hareketleri bozulur, ekspiratuar rezerv volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmıştır. Bu da oksijen rezervinin azalması ve hızla desatürasyon gelişmesine yol açar. Entübasyon öncesinde iyi preoksijenasyon sağlanmalı, hızlı ve seri olmalı, entübasyon sırasında krikoide bası yapılarak reflü ve aspirasyon riski azaltılmalıdır. Aynı işlemler ekstübasyon içinde gereklidir.

Cerrahi trakeostomi tercih edilmeli ve standard trakeostomi kanülleri kısa olup cilt ile trakea arasında kalabileceğinden ve malpozisyon gelişebileceğinden dolayı uzun ayarlanabilir kanüller tercih edilmelidir.

## 2- Mekanik Ventilasyon

Morbid Obez hastalarda genişlemiş abdominal organlar toraks boşluğuna doğru yer değiştirir. Göğüs duvarının yağlanarak kalınlaşması ve büyümüş meme dokusu nedeniyle restriktif akciğer hastalığı bulguları ortaya çıkar. Diyafram ve interkostal kaslarda yağlanma nedeniyle kas güçsüzlüğü vardır. Sonuç olarak FRC, FEV1, akciğer ve göğüs duvarı kompliansı azalır, hava yolu direnci artar. Bunlar sonucunda

Ventilasyon- Perfüzyon uyumsuzluğu ile hayatı tehdit eden hipoksi ortaya çıkar. Klinik takibinde dezoryantasyon gözlemlenen hastalarda hızlıca ve erken dönemde mekanik ventilatör (MV) desteği başlanmalıdır.

MV sırasında akciğer volümlerinin azalmış olması ve artmış hava yolu direnci nedeniyle ideal vücut ağırlığı temel alınarak solunum desteklenmeli, takipte arteriyel kan gazı ölçümleri ile parametreler ayarlanmalıdır.

Ventilasyona başlarken;

- FiO<sub>2</sub> %60
- Tidal volume 5-7 ml/kg IBW
- PEEP 7-10 cmH<sub>2</sub>O
- Peak İspiratuar basınç 35 cmH<sub>2</sub>O dan az olmalı
- Mutlaka semifowler pozisyonda 45 derece olmalı
- Recruitment manevraları ile atelektazilerin önlenmesi gereklidir.

Eğer Noninvasiv ventilasyon ile takip edilecekse;

- Oksijenizasyonun düzeltilebilmesi için bilevel pozitif hava yolu basıncı (inspiryumda 12 cmH<sub>2</sub>O ve ekspiriyumda 4 CmH<sub>2</sub>O) ile başlanmalı ve hem hipoksik hem de hiperkapnik solunum yetmezliği gelişebilen Obstrüktif Sleep Apne'li hastalarda nazal pozitif hava yolu basıncı oluşturulan maskeler kullanılmalıdır.

## 3- Damar yolu ve Hemodinamik moniterizasyon

Periferel nabızların zor palpe ediliyor olması ve standard tansiyon manşonları nedeniyle sirkülasyonun takibi obez hastalarda bir diğer sorundur. Yağlı göğüs duvarı nedeniyle EKG de düşük voltaj bulguları görülür. Supin pozisyonda kardiyak dolma basıncı artar bu nedenle volüm durumunun takibinde santral venöz basınç veya pulmoner kapiller wedge basıncının kullanılmasının sensitivite ve spesifitesi oldukça düşüktür. Sıvı tedavisinde ve volüm durumunun takibinde fonksiyonel testler (PPV, SVV, Arteriyel basınç dalga formları ve Özefagus Doppler) kullanılmalıdır.

Periferel, santral hatta arteriyel damar yolu açılması daha zor olup daha derinde ve farklı anatomik yerleşkede olabilir. Femoral kateter hem derin yağ dokudan dolayı hem de fungal enfeksiyon riskinden dolayı tercih edilmemelidir. Obez hastalarda santral venöz basıncın yüksek olması hem de solunum problemleri nedeniyle hastalar yarı oturur pozisyonda rahat eder. İnternal juguler vene kateter yerleştirilmesi bu nedenle daha da zorlaşır, normalden daha fazla ponksiyon gerekir ve dolayısıyla komplikasyon ortaya çıkar.

Komplikasyon gelişmesini azaltmak için ultrasonografi kullanılarak santral venöz kateter, arteriyel kateter hatta periferik damar yolu açılmalıdır.

#### 4- İlaçlar

Enteral ilaç emilimi Obez hastalarda çok değişmemekle birlikte ilaçların dağılımı, metabolizması, renal klirensi farklıdır. Toksik ilaç düzeyinden ziyade subteröpötik ilaç düzeyleri görülür.

Opioidler içerisinde remifentanil tercih edilmelidir. Fentanil veya alfentanile göre birikim yapmaması nedeniyle extübasyon planlanan hastalarda hızlı uyanma sağlar. Remifentanil dozu ideal ağırlığa göre hesaplanmalı ve doz titre edilmelidir.

#### 5- Venöz Tromboemboli profilaksisi

Obezitenin kendisi VTE gelişmesi için bağımsız risk faktörüdür. Bariatrik cerrahi ameliyatı sonrası gelişen mortalitenin %50 sebebi tromboembolilerdir. Yapılan çok az çalışmaya dayanarak günde bir defa uygulanan 0.5 mg/kg enoksaparin profilaksisi (gerçek vücut ağırlığına göre) ile hedef anti-Xa düzeyine ulaşıldığı görülmüştür.

#### 6- Beslenme

Yoğun bakımda yatan obez hastalarda protein enerji malnütrisyonu ile sık karşılaşılır. Artmış insülin seviyelerine bağlı olarak depolardan lipit mobilizasyonu bozulmuştur, protein ve glukoz yıkımı ise şiddetle artmıştır. Aşırı protein yıkımına bağlı olarak kas kitlesinde azalma, üre miktarında ise artma görülür. Bu nedenle hasta stabilize olduktan sonra en hızlı şekilde mümkünse enteral yol ile beslenme başlanmalıdır. İndirekt kalorimetre kullanılarak kalori ihtiyacı karşılanmalıdır. İndirekt kalorimetrenin kullanılmadığı durumlarda düzeltilmiş vücut ağırlığı hesaplanarak; 20-30 kcal/gün ve 1.5-2 g/kg protein içeriği ile beslenme başlanmalıdır. Hipokalorik beslenme ürünleri tercih edilmelidir.

#### 7- Deri ve Yumuşak doku enfeksiyonları

Yoğun bakım takibinde hipoksi, hipotansiyon ile bozulan doku perfüzyonuna ek olarak artmış deri altı yağ dokusu nedeni ile cilt bütünlüğünde bozulma ortaya çıkar. Bununla birlikte damar dışına sıvı kaçıışı, ödem, ateş, inkontinans, yatak içi mobilizasyonun kısıtlı ve zor olması, mekanik travmalar ile bası ülserleri gelişme sıklığı normal kilolu hastalara göre 1.5 ila 3 kat artmıştır. Ayrıca obez hastalarda diyabetik ayak ülserleri, venöz yetmezlik ülserleri, perineal dermatit, lenf-ödem, intertrigo, cerrahi alanda enfeksiyon, seroma oluşumu, graft yetmezliği, selülit görülebilecek lezyonlardır.

#### 8- Ek olarak

- Daha geniş boyutlarda ve havalı yataklarda takip edilmeli
- Anti-fungal krem ve/veya pudralar ile vücut bakımı yapılmalı
- Erken ve agresif fizyoterapi ve mobilizasyona başlanmalı
- Hastane içi transferde sedyeden ziyade kendi yatağı ile transfer edilmeli. Hastaneler arası transferde obez hasta ambulansı kullanılmalı, hava yolu ile yapılacak transferlerde ise pnömotik veya hidrolik asansörler kullanılarak kabin içi ağırlık hesaplanarak taşınma sağlanmalıdır.
- Artmış yağ dokusu nedeniyle portable akciğer grafisi veya ultrason yerine BT tercih edilmeli, intrapelvik veya proksimal ven tromboz taramasında ise MR venografi kullanılmalıdır. Veterinerlerin kullandığı gibi görüntüleme alanları hastane içinde oluşturulmalıdır.

Sonuç olarak morbid obez hastaların sağ kalımı düşük, morbidite oranları da oldukça fazladır. Prognozu tahmin etmek için APACHE 2 ve SAPS skorlarından faydalanılmalıdır.

Obezite paradoksu ise yapılan iki metaanaliz ile ortaya çıkmış olup cerrahi sonrası mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyan postoperatif normal ve aşırı kilolu hastalarda mortalite açısından belirgin fark olmadığı gibi, 60 günün sonunda hastane içi mortalitenin obez hastalarda daha da düşük saptanması fenomenidir.



# HİPERLAKTATEMİ: UNUTULAN NOKTALAR

Dr. Leyla TALAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

İlk olarak Broder ve Weil tarafından 1964 yılında laktat düzeyinin 4 mmol/lit üzerinde olmasının artmış mortaliteyle ilişkili olduğunun gösterilmesini takiben hiperlaktatemi çok çalışılan bir konu olmuştur. Cohen ve Woods ise 1976 yılında hiperlaktateminin iki alt tipini tanımlamışlardır. Tip A hiperlaktatemi doku hipoperfüzyonuna bağlı, tip B hiperlaktatemi hipoperfüzyonun olmadığı durumlarda görülen tablodur. Tip B sonradan alt tiplere ayrılmıştır. B1, hepatik yetmezlik gibi klirensin bozulduğu durumlarda; B2, ilaç ilişkili; B3, kalıtsal metabolik bozukluklara bağlı gözlenir.

## Laktat üretimi ve metabolizması

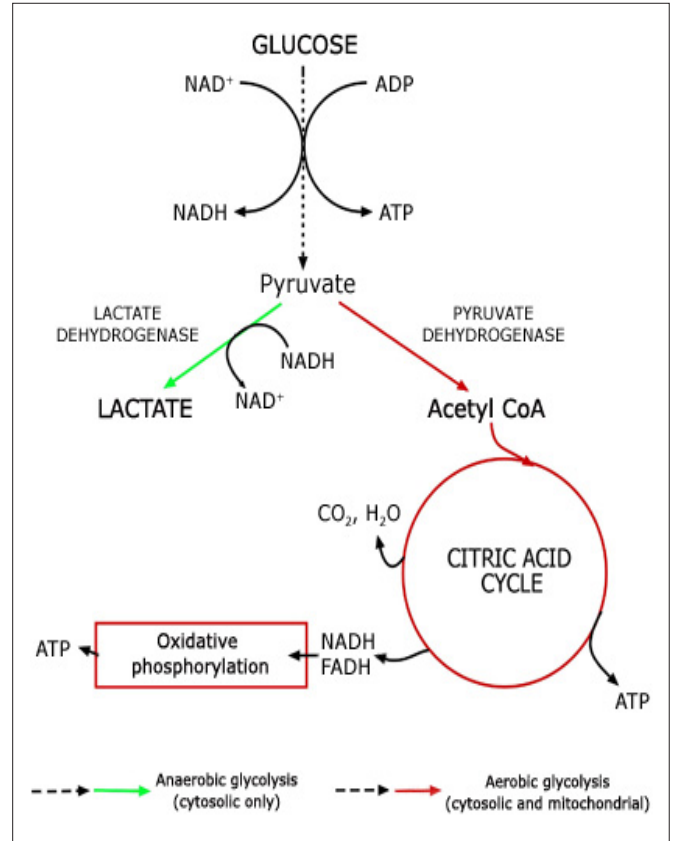
Aerobik koşullarda glikolizis ürünü olan pirüvat Krebs siklusuna girerek laktat yolağını atlar. Anaerobik koşullar varlığında laktat; sitozolde glikozisin son ürünü olarak, vücutta başta kaslar olmak üzere birçok hücrede üretilen bir üründür. Pirüvat ve laktat dengesi laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından hassas bir şekilde ayarlanır. Laktat:pirüvat oranı normal fizyolojik durumda 10:1'dir.

Laktat düzeyi üretim ve eliminasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Fizyolojik denge durumunda endojen laktat üretimi günlük 20mmol/kg olmaktadır. Laktatın %70 kadarı karaciğerde pirüvat üzerinden glukoneogenez yoluna aktarılarak, kalan kısmı da böbrekler tarafından elimine edilir.

## Laktat artışının nedenleri

Laktat düzeyi 4mmol/lit üzerinde olması halinde hiperlaktatemiden bahsedilir. Bu artış; üretimdeki artıştan, azalmış klirensden veya her iki durumun birlikte bulunmasında kaynaklanabilir. Özellikle septik şok tablosunda izlenen hiperlaktatemi tanısız ve prognostik değeri nedeniyle çok konuşulan ve çok çalışılan bir durumdur. Ancak bu yazıda akılda bulundurulması gereken diğer yükseklik sebeplerinin üzerinde durulacaktır.

- Kritik hastalık ilişkili: En çok çalışılan konu olmuştur. Septik şok başta olmak üzere diğer şok tablolarında da doku hipoperfüzyonu sonucu gözlenir. Şok tablosunda yüksek laktat düzeyinin kötü prognoz göstergesi olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.
- Aşırı kas aktivitesi: Ağır egzersiz tablosunda ve akut ciddi astım atağında aşırı kas aktivitesine bağlı laktat yüksekliği gözlenmektedir.



- Nöbetler: Nöbet tipine bağlı olarak hafif yükselmeler izlenebilir.
- Karaciğer yetmezliği: Vücutta laktat metabolizmasında en etkili organ karaciğerdir. Laktat klirensinin bozulmasının sonucu olarak seviyesi yükselmektedir.
- Malignite: Yüksek tümör yükü olan lösemi, lenfoma gibi malignitelerde görülebilmektedir.
- Tiamin eksikliği: Pirüvat dehidrogenaz enziminin kofaktörüdür. Aerobik metabolizmada trikarboksilik asit döngüsünde önemli bir yere sahiptir. Eksikliğinde anaerobik metabolizmanın artması nedeniyle laktat yüksekliği gelişmektedir. Özellikle alkolik hastalar ya da ciddi beslenme eksikliği (gastrik by-pass cerrahisi geçirenler, hiperemesis vb.) olan hastalarda ve yoğun diüretik ajan kullanımında laktat yüksekliği durumunda mutlaka hatırlanmalıdır.

**Laktat artışı nedenleri**

1. Şok
  - Dağılımsal
  - Hipovolemik
  - Kardiyojenik
  - Obstruktif
2. Post kardiyak arrest
3. Lokal doku iskemisi
  - Mezenterik iskemisi
  - Uzuv iskemisi
  - Yanık
  - Travma
  - Kompartman sendromu
  - Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu
4. Diyabetik ketoasidoz
5. Toksinler
  - Alkoller
  - Kokain
  - Karbon monoksit
  - Siyanid
6. Tiamin eksikliği
7. Anaerobik kas aktivitesi
  - Konvulsif nöbetler
  - Ağır egzersiz
  - Artmış solunum iş yükü
8. Malignite
9. Karaciğer yetmezliği
10. Mitokondrial hastalıklar
11. Farmakolojik ajanlar
  - Beta agonistler
  - Propilen glikol
  - Biguanidler (metformin)
  - Linezolid
  - Nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri
  - Propofol
  - Nitroprussid
  - Valproik asit
  - Salisilatlar

**- İlaç ilişkili:**

- **Beta agonistler:** Enerji depoları beta2 adrenerjik uyarıyla yıkılarak pirüvat üretimi artar.
- **Propilen glikol:** Alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz yoluyla karaciğerde D-laktat ve L-laktata metabolize olur. Bazı farmasötik kombinasyonlarda bulunur. (örn. Lorazepam, esmolol). İntoksikasyon durumunda fomepizol ve hemodiyaliz etkilidir.

- **Biguanidler:** Hepatositlerde laktat cori siklusuna girerek glukoneogenez yoluyla elimine edilir. Biguanidler (metformin ve fenformin) bu yolağı inhibe ederek laktat yüksekliğine sebep olur.
- **Linezolid:** Mitokondrial protein sentezini inhibe ederek hiperlaktatemiye sebep olur. Hepatik metabolizmaya uğrayan bir ajandır, renal yetmezlikten etkilenmez.
- **Nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri:** HIV tedavisinde kullanılan ana ajanlardır. Yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu inhibe ederek glikolizisi dolayısıyla laktat üretimini artırırlar.
- **Propofol:** Elektron transport zincirinde koenzim Q gibi davranarak elektron transferini inhibe eder. Yağ asitlerinin yıkımını azaltarak karaciğerde steatoza yol açar ve laktat klirensini bozar. Uzamış ve yüksek doz infüzyonu PRIS sendromuna yol açar.
- **Nitroprussid:** Siyanid kompleks 4'teki ferrik iyonla bağlanarak elektron transport zincirini inhibe eder. Hücreler anaerobik glikolizis yoluna döner ve son ürün olan laktat artışı gözlenir.
- **Valproik asit:** Hepatotoksik özelliği tedavi dozunda bile gözlenmektedir. Elektron transport zincirinde inhibisyon yapmakta ancak tam etkisi bilinmemektedir. Ancak özellikle doz aşımı durumunda laktat yüksekliğine sebep olan bir ajandır.
- **Salisilat:** Toksikite durumunda aerobik glikolizisin anaerobik glikolizis yolağına kayması sonucunda hiperlaktatemiye sebep olur.

**Sonuç**

Laktat yüksekliği birçok klinik tabloya bağlı gözlenebilmektedir. Bazen tek bir durumdan değil birkaç farklı sebep dolayısıyla da karşımıza çıkmaktadır. Önemli olan olası tüm sebepleri düşünerek hareket etmektir. Çoğu zaman olası tanıları atlama için bir kontrol listesi oluşturmak ve hasta başında maddelerin üzerinden geçmek faydalı olacaktır.

# OLGULARLA SÜREKLİ RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ UYGULAMALARI

**Dr. Gürhan TAŞKIN**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara*

## **Olgu**

28 yaşında kadın hasta (vücut ağırlığı=60 kg), ateş yüksekliği ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Bir ay önce taş nedeniyle koledoga stent yerleştirme hikayesi olan hastaya, yapılan acil servis değerlendirmesi sonucu stent obstrüksiyonu tanısı ile stent değişimi uygulanmış. Hipotansiyon nedeniyle yaklaşık 2 saat içerisinde 1600 cc intravenöz (iv) izotonik salin infüzyonu yapılmasına rağmen OAB<65 mmHg seyreden hastaya 0.05 mcg/kg/dk dozunda norepinefrin iv infüzyonu başlanmıştır. Ancak OAB>65 mmHg sağlanamaması üzerine norepinefrin dozu 1 saat içerisinde 0.20 mcg/kg/dk hızına artırılmış. Takiplerinde hipoksemi [SaO<sub>2</sub>=87 (6 lt/dk nazal O<sub>2</sub> desteği ile)], takipne (42/dk) ve bilinç durumunda bozulma (GKS=8) saptanan hasta entübe edilerek yoğun bakım kliniğine kabul edilmiştir. Yoğun bakım kabulünde yapılan fizik muayenesinde sedatif ajan infüzyonu (midazolam 0.08 mg/kg/st) almakta olan hastada GKS:2+Entübe, Volum A/C modunda invaziv mekanik ventilasyon desteğinde, TA: 88/54 mmHg (OAB:65 mmHg), nabız:109 vuru/dk, SaO<sub>2</sub>: %98, EKG: NSR solunum sesleri doğal, ral-ronküs yok, ekstremiteler soğuk tespit edildi. Hastaya sistemik imipenem ve daptomisin tedavisi düzenlendi. Arterial kan gazı değerlendirmesinde pH:7.09, PO<sub>2</sub>:91.3 mmHg, PCO<sub>2</sub>:34 mmHg, HCO<sub>3</sub>:10.1 mmol/L, Laktat:11 mmol/L saptandı. Diğer laboratuvar bulguları ise Hgb:10.2g/dl, BK:23960/mm<sup>3</sup>, plt:147000/mm<sup>3</sup>, BUN:64 mg/dL, Kreatinin: 2.12 mg/dL, Na: 143 mmol/L, K: 4.92 mmol/L, ALT: 235 U/L, AST: 345 U/L, T. Bil: 12.2 mg/dL, INR: 1.7 olarak raporlandı. Acil servis başvurusu ile yoğun bakım ünitesi yatışına kadar yaklaşık 12 saat süre geçen hastanın acil servis başvuru anındaki BUN:38 mg/dL, kreatinin: 1.01 mg/dL olduğu ve son 12 saat içerisinde toplam 1850 cc mayı alımı olan hastanın son 6 saattir idrar çıkışının olmadığı belirlendi.

Sepsis hastalarında akut böbrek hasarı (ABH) insidansı %11-42 arasında değişen sıklıklarda raporlanmaktadır. Özellikle hipotansiyon geliştikten sonra ilk 24 saat içerisinde ABH gelişme sıklığı %64'e ulaşmaktadır.<sup>1</sup> Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gelişen ABH'dan %47,5 oranında septik şok sorumludur. YBÜ'de ABH tanısıyla takip edilmekte olan hastaların mortalitesi %60'a kadar ulaşmaktadır. Sağ kalan hastaların da %13,8'i YBÜ taburculuğu sonrası diyaliz bağımlısı haline gelmektedir.<sup>2</sup> 2012 yılında yayınlanan KDIGO ABH rehberi, ABH hastalarında asit-baz dengesinde, elektrolit düzeylerinde veya volüm durumunda hayati tehdit eden değişimlerin varlığında renal replasman tedavileri (RRT)'nin acil olarak kullanımını önermektedir. Ayrıca yine aynı kılavuz önerilerine göre ABH Evre 2 ve 3 hastalarda RRT bireysel olarak

değerlendirilmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>3</sup> ABH'lı olguların RRT tedavi ihtiyacı değerlendirilirken ilk değerlendirilmesi gereken basit müdahalelerle geri dönmeyen hayati tehdit eden komplikasyon varlığıdır. Eğer böyle bir durum söz konusu değil ise hastanın hemodinamisinin optimize edilmesi (yeterli intravasküler volüm replasmanı ve hipotansiyonun düzeltilmesi OAB: >65 mmHg) ve nefrotoksik ilaçların kesilmesi değerlendirmenin 2. basamağını oluşturmaktadır. Hastalar sık sık volüm durumu, böbrek dışı organ disfonksiyonu, hastalık ciddiyeti ve ABH seyri açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Eğer tüm bu önlemlere rağmen devam eden akut böbrek hasarı ve idrar çıkışı ≤500-600 mL/24 saat veya progresif asidoz (pH ≤7.15) veya aşırı sıvı birikimi (sıvı dengesi ≥ %10 vücut ağırlığı) veya pulmoner ödem veya non-renal organ disfonksiyonunun gelişmesi veya progresyonu söz konusu ise renal replasman tedavisine başlanması değerlendirilmelidir.<sup>4</sup>

RRT modaliteleri arasında yoğun bakımda modalite seçimini etkileyen en önemli faktörlerden biri hastanın hemodinamik durumudur. Aralıklı hemodiyaliz en önemli dezavantajı hızlı sıvı ve elektrolit çekilmesine bağlı gelişen hipotansiyondur. Bu yüzden ABH olan hastaların yaklaşık %10'u aralıklı hemodiyaliz alamamaktadır. Aralıklı hemodiyaliz ile sürekli veno-venöz RRT kıyaslandığında aralıklı hemodiyaliz anlamlı derecede daha fazla sistolik arteriyel kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı düşmelerine neden olduğu bilinmektedir.<sup>5</sup> Bu nedenle çoğunlukla hemodinamik yönden stabil olmayan hastaların kabul edildiği YBÜ'lerinde gün geçtikçe sürekli RRT tedavisi uygulamaları artmakta ve yaygınlaşmaktadır.

Sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF) tüm RRT'ler için en esnek moddur. Küçük ve orta molekül büyüklüğündeki maddeleri uzaklaştırmak için diffüzyon ve konveksiyonun (yarı-geçirgen bir membrandan plazma sıvı değişimi yapılan işlem) avantajlarını birleştirir. Azotemi, asit-baz ve elektrolit anormallikleri, volüm kontrolü, sitokin uzaklaştırılması, sepsis, ARDS, ABH, KKY, MODS hastalarında kullanım alanı bulmaktadır. Yüksek ultrafiltrasyon hızları nedeniyle replasman sıvısı gerektirir. Filtrenin diğer tarafında diyalizat sıvısı vardır. Kanın filtreye girişinden önce veya hemen sonra replasman sıvısı eklenir. Replasman sıvısı kullanımı yeterli solüt temizlenmesini sağlarken sıfır veya pozitif balans sağlanmasına yardımcı olur. Replasman sıvısı post-filtre olarak kullanıldığında en önemli risk filltrede hemokonsantrasyon ve pıhtılaşma riskidir. Pre-filtre olarak kullanıldığında ise daha az pıhtılaşma ama daha fazla dilüsyon (%15 azalmış solüt temizlenmesi) sağlanır.

**Kaynaklar**

1. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009;35:871-81.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. BEST kidney trial. *JAMA* 2005; 294: 813-8
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2:1-138
4. Ostermann M, Dickie H, Barrett NA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury--when to start. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 27:2242-8.
5. Deepa CJ, Muralidhar K. Renal replacement therapy in ICU. *Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:386-96

# YOĞUN BAKIMDA TÜBERKÜLOZ HASTAM VAR

**Doç. Dr. Fatma YILDIRIM**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara*

**A**side dirençli Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) basilinin (ARB) sebep olduğu tüberküloz (TB) enfeksiyonunun insidansı son yıllarda artan savaşlar ve göçler nedeniyle artmıştır. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) verilerine göre 2016 yılında tüm dünyada 10,4 milyon yeni TB olgusu tespit edilirken, TB nedeniyle 1,7 milyon ölüm meydana gelmiştir (1). Dünya genelinde insidans ve mortalitenin en yüksek olduğu bölgeler, Afrika ve Güney Doğu Asya Bölgeleridir. Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır. Tüm dünyada Hindistan ve Endonezya'dan sonra Çin TB insidansının en sık olduğu ülkelerdir. Küresel Tüberküloz 2017 Raporunda Türkiye'nin 2016 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,62 olarak verilmiştir (2). Hastalığın insidansının artması, çeşitli hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavilerin kullanımının artması ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AİDS) insidansının artması gibi nedenlerle TB'nin dissemine ve ağır formları karşımıza çıkmaya başlamış ve bu hastaların günümüzde yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) takibi de artmıştır. M. tuberculosis enfeksiyonu %80 oranında pulmoner TB olarak karşımıza çıkmakta, %20'den daha az oranda özellikle HIV pozitifliği olan hastalarda akciğer dışı tutulum ile seyretmektedir.

YBÜ'de TB hastasının yönetiminde klinik şüphe ve tanının hızlı konması sağkalımın artması için esastır. HIV enfeksiyonu olan kişiler, 5 yaş altındaki çocuklar, bağışıklığı baskılayan tedavi alan kişiler [tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) antagonistleri, bir aydan uzun süreyle günlük  $\geq 15$ mg prednizona eşdeğer sistemik kortikosteroid ya da organ naklini izleyerek bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullananlar, son 2 yıl içinde M. tuberculosis ile enfekte olan kişiler, önceki aktif TB'yi düşündüren fibrotik akciğer filmi bulgular olan kişiler, silikoz, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, lösemi, lenfoma ya da baş, boyun, akciğer kanseri olanlar, gastrektomi ya da jejunioleal by-pass ameliyatı olanlar, ideal vücut ağırlığının %90'ndan daha az kiloda olanlar, sigara içenler, ilaç bağımlılığı olanlar ya da alkol kullananlar, aktif tüberküloz insidansı yüksek topluluklarda yaşayanlar ve buralara seyahat öyküsü olan hastalar TB riski açısından iyi değerlendirilmelidir. İştahsızlık, kilo kaybı, anoreksia çoğu hastada bulunurken aktif şikayet olarak ateş (37,9°C üzerinde, dalgalanma gösteren, geceleri artan), özellikle 4 haftadan daha uzun süredir olan öksürük, balgam ve hemoptizi bulunabilir. Pulmoner TB'li hastaların akciğer grafisinde genellikle toplum kökenli pnömoni olarak değerlendirilen konsolidasyon alanları bulunabilir. Kalın duvarlı kaviteasyonlar, üst zon dominant konsolidasyon ve önceki TB hastalığına sekonder haraplanmış akciğer bulguları bulunabilir. Hastalığın ilerleyen

dönemlerinde miliyer yayılıma bağlı kaviteasyonlarla birlikte nodüler görünüm olabilir.

Anti-TB ilaçlar TB tedavisinin temelini oluşturur. Hem çocuklarda hem erişkinlerde ilaç duyarlı TB'de ulusal ve uluslararası rehberler standart tedavi rejimi olarak 4'lü anti-TB ilaçları (izoniyazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol) önermektedir. İki ay 4'lü yoğun tedavi sonrası 4 ay 2'li (izoniyazid ve Rifampisin) tedavi önerilmektedir. Eklem ya da kemik tüberkülozu ya da relaps için yüksek risk taşıyan hasta gruplarında (örneğin yaygın hastalığı ve kaviteasyonları olan, immun sistemi baskılı, balgam kültür pozitifliği 8 haftadan uzun süren hastalar) anti-TB tedavinin 9 aya uzatılması ve TB menenjitli hastalarda tedavinin 12 aya tamamlanması önerilmektedir. YBÜ'ye yatırılan kritik TB'li hastalarda anti-TB tedavinin erken başlanması prognozunu iyileştirilmesinde çok önemlidir. Hastaya özgü risk faktörleri ile birlikte yüksek klinik şüpheyle birlikte balgamda yayma pozitifliği olmadığı halde erken ampirik anti-TB başlanması önemlidir. Çoklu ilaç dirençli TB (ÇİD-TB)(en az izoniazid ve rifampisine direnç) ve extensively direnç (en az izoniazid, rifampisin, florokinolon ve bir 2. Basamak enjektabl ilaca direnç) suşları yüksek mortaliteye sahiptir ve tüm dünyada giderek artan bir sorundur. Hızlı moleküler tanı testleri (örneğin GeneXpert MTB/RIF assay), M. tüberkülozun rifampisine direncini hızlıca göstermektedir, birçok olguda izoniyazid direnci olduğunu da işaret etmektedir. Standart fenotipik kültür bazlı ilaç duyarlılık testleri 2 hafta içinde sonuç vermektedir ve rutin olarak her yerde yapılması önerilmektedir (3).

Klinik olarak yoğun bakımcı dirençli bir M. tüberküloz suşu ile enfekte olabilecek hastayı tanımalı; eğer hasta yüksek-riskli bir bölgeden geliyor ya da ilk basamak anti-TB tedavisini terkten geliyor ya da birinci basamak anti-TB ilaçla başarısızlık olmuş hastada şüphelenmelidir. Kural olarak tedaviye yeni ilaç eklenmesi değil 4 ya da 5 tane ilaç içeren yeni 2. basamak tedavi rejimi oluşturulması önerilmektedir. Dirençli TB hastalarının yönetimi mutlaka bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte yürütülmeli ve ÇİT-TB DSÖ tedavi rehberleri takip edilmelidir. İlaç-dirençli TB tedavisinde mutlaka 4'lü 2. basamak ilaçlar (örneğin; core ilaçlar florokinolon, amikasin, kapreomisin, kanamisin, etionamid/prothronamid, sikloserin, linezolid, klofazimin, ve non-core ilaçlar delamanid, bedaquilin, silastatin/meropenem, amoksisilin/klavulonik asit, aminosalisilik asid, imipenem, thioasetazon) 18 ay ya da daha uzun süre verilmelidir.

TB'li hastanın YBÜ'deki tedavisinde de birçok zorlukla karşılaşabilmektedir. Kritik olmayan hastalarda tedavi başarısı standart tedavi rejimlerinde ilaç-duyarlı TB'de çalışmalarında

%95'dir. Tedavi başarısında anti-TB ilaçların kan düzeyi kritik bir faktördür. Rejimdeki tek bir ilacın farmakokinetiğinin değişmesi tedavi başarısızlığına ve direnç gelişimine sebep olabilir. Kritik hastalık süresince fizyolojik ve patofizyolojik değişiklikler nedeni ile ilaçların farmakokinetiğinde değişiklikler olabilir. Kritik hastalarda anti-TB ilaçların farmakokinetiği ile ilgili literatürde çok az veri vardır. Güney Afrika'dan yapılan gözlemsel bir çalışmada rifampisin, izoniyazid, pirazinamid ve etambutol nazogastrik sonda ile sabit dozda verildiğinde hastaların çok az kısmında terapötik ilaç dozlarına ulaşıldığı belirtilmiştir (<%30) (3). Olgu serilerinde renal replasman tedavisi ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyon uygulanan hastalarda anti-TB ilaçların kan düzeylerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (4,5). Kritik hastalarda birçok faktör ilaçların farmakokinetiğini etkilemektedir. Gastroparezi, intestinal paralizi, stres ülser profilaksisi, enteral beslenme, kritik hastalık nedeniyle mikrobiyom değişiklikleri gibi nedenlerle anti-TB ilaçların emilimi gecikebilir. Kritik hastalarda ödem ve sıvı yükü nedeniyle anti-TB ilaçların dağılım hacmi değişmektedir. Glomerüler filtrasyon ya da renal klerensteki değişimler, akut böbrek ve karaciğer yetmezliği anti-TB ilaçların atılımını etkilemektedir. Bağırsaklardan yetersiz ilaç emilimini engellemek için anti-TB ilaçları intravenöz (İV) yoldan vermek pragmatik gözükmektedir. En fazla anti-TB aktiviteye sahip rifampisin'in İV formu vardır. Ancak tüm anti-TB ilaçların İV formu yoktur. Özellikle bakterisidal izoniazid'in İV formu dünyanın tüm bölgelerinde elde edilememektedir. Bu bölgelerde alternatif anti-TB ilaçlar (örneğin İV rifampisin, moksifloksasin, amikasin) gastrointestinal fonksiyonlar düzelene kadar köprü tedavisi olarak kullanılabilir. Ampirik İV florokinolonların pulmoner TB hastalarında sağkalımı arttırabileceği öne sürülmektedir (6). Anti-TB ilaç tedavisi verilen kritik hastalarda terapötik ilaç dozlarının monitorizasyonu önerilmektedir (7). Rifampisin ve izoniyazid CYTP450 aktivitesini değiştirmektedir. Kritik hastalarda verildiklerinde birçok ilaç ile etkileşime girmektedir. Rifampisin 2.basamak bazı anti-TB ilaçların kan düzeyini azaltmaktadır (örneğin moksifloksasin).

Yan etkileri de anti-TB ilaçların kritik hastalarda tedavide önemli bir sorundur. Bazıları önlenemez yan etkilerdir (örneğin izoniyazide bağlı periferik nöropati 10-25 mg/gün piridoksin ile önlenemez). Anti-TB ilaçların en ciddi yan etkisi ilacın indüklediği karaciğer hasarıdır. Sıklığı %3-13 arasında gözükürken, kritik hastalarda hayatı tehdit eden bir komplikasyona dönüşebilir. Hepatotoksite rifampisin, izoniyazid ve pirazinamid kombinasyonu özellikle diğer hepatotoksik (parasetamol ve valproik asit gibi) ilaçlarla kombine edildiğinde artmaktadır (7).

TB'li kritik hastanın takibindeki diğer önemli bir problem venöz tromboembolidir (VTE). VTE, TB'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. İnsidansı %1,5-3,4 olarak bildirilmektedir (8). VTE hastalığın erken ya da geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Erken dönemde VTE sıklıkla anti-TB ilaçlar başlandıktan sonra görülür (medyan süre 14 gün). Patogenezinde TB'nin indüklediği hiperkoagülabilite (HIV enfeksiyonu artırır), venöz duvardaki inflamasyon, lenf nodlarının sebep olduğu venöz bası, TB'ye karşı konak yanıtının ve rifampisin'in sebep olduğu endotel disfonksiyonu ve immobilizasyon rol oynamaktadır. VTE tanısı ve tedavisi TB olmayan hastalardan farklılık göstermemektedir.

## Kaynaklar

1. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 May 17;68(19):439-443.
2. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2018.
3. Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Irusen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral anti-TB drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J* 2013;103:394-8.
4. Sin JH, Elshaboury RH, Hurtado RM, Letourneau AR, Gandhi RG. Therapeutic drug monitoring of antitubercular agents for disseminated mycobacterium tuberculosis during intermittent haemodialysis and continuous venovenous haemofiltration. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:1-10.
5. Kim HS, Lee ES, Cho YJ. Insufficient serum levels of anti-TB agents during venovenous extracorporeal membrane oxygenation therapy for acute respiratory distress syndrome in a patient with military tuberculosis. *ASAIO J* 2014;60:484-6.
6. Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Macrae B, Zumla A, Dünsener MW, Mer M. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care.* 2018 Jun;45:184-196.
7. Choi R, Jeong BH, Koh WJ, Lee SY. Recommendations for optimizing tuberculosis treatment: therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics, and nutritional status considerations. *Ann Lab Med* 2017;37:97-107.
8. Dentan C, Epaulard O, Seynaeve D, Genty C, Bosson JL. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clin Infect Dis* 2014;58: 495-501.

# SEPSİSTE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Avşar ZERMAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

**S**epsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtına bağlı gelişen hayati tehdit eden organ disfonksiyonudur<sup>1</sup>. Bu klinik sendromun patofizyolojisinin anlaşılmasındaki önemli gelişmeler, hemodinamik izleme araçlarındaki ve resüsitasyon işlemlerindeki gelişmelere rağmen, kritik hastalardaki morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve dünyadaki en büyük ölüm nedenlerinden birini temsil eden sepsis, küresel bir halk sağlığı acil durumudur<sup>2</sup>.

Sepsiste başlangıçta hiperinflamatuvar faz (SIRS) ve bunu takiben bir anti-inflamatuvar veya immüno-supresif faz (kompansatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu, CARS) görülür<sup>4</sup>. SIRS şoklara bağlı ölümlerle sonuçlanırken, CARS ve sepsisin ileri evresindeki immüno-supresyon sekonder ölümcül enfeksiyonlara bağlı ölümlere yol açar. Her ne kadar sepsisteki inflamasyon iki fazlı bir görünüm olarak sunulsa da sepsis sırasında değişken zaman noktalarında pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar fazların ortaya çıkabileceği görülmüştür<sup>3</sup>.

Günümüzde sepsis sırasında görülen immün baskılama, dünya çapında çok sayıda laboratuvar arasında yoğun bir araştırma konusudur. Gerçekten de, çeşitli çalışmalar, sepsisin ilk inflamatuvar evresinde hayatta kalan hastaların fırsatçı organizmalarla nazokomiyal enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlı olduklarını ve ilk sepsis atağında hayatta kalan hastaların geç ölümlere maruz kaldıklarını göstermektedir<sup>4</sup>.

Son birkaç on yılda sepsise bağlı ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmaya karşı çeşitli terapötik algoritmalar uygulanmıştır. Sepsis kılavuzunun 2018 güncellemesinde sepsisin acil bir durum olduğu ve gerekli tüm tedavilerin ilk bir saat içinde başlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Buna göre; triyaj, acil servis ya da diğer servislerde sepsis tanısı konulduktan sonra ivedi olarak ilk bir saat içinde; kan kültürleri ve laktat düzeyi için hastaların kanları alınmalı, laktat yüksekliği veya hipotansiyon varlığında 30 ml/kg sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotikle eş zamanlı olarak vazopresör tedavileri başlanmalı ve bunların hepsi beraber hemen yapılmalıdır.

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar arasında önde gelen ölüm nedeni olan sepsiste tedavi seçenekleri sınırlıdır. Proinflamatuvar evreye karşı geliştirilen tedavilerin yanı sıra, sepsiste konakçı immün yanıtını hedef alan yeni yaklaşımlar gereklidir. Artan kanıtlar, sepsiste majör patofizyolojik olayın, genellikle sekonder mantar, bakteri veya viral enfeksiyonlarla sonuçlanan immün baskılanma olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, sepsis ve septik şoktan ölümlerin sayısı önemli düzeyde kalmakta ve yenilikçi ve etkili tedaviler için acil ihtiyaç bulunmaktadır. Kapsamlı araştırmalar ve son on

yılda sepsis sırasındaki immünolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılması, sepsisin patogenezinde immüno-supresyonun rolünü ortaya koymaktadır<sup>5</sup>.

Sepsiste bazı potansiyel tedaviler araştırılmış ve klinik sonuçların iyileştirilmesi amacıyla değerlendirilmektedir. Araştırılmakta olan tedavilere kısaca aşağıda değinilmektedir.

**Doğuştan gelen bağışıklık inhibisyonu:** Enfeksiyon yapan mikroplar yüzeylerinde yüksek oranda korunmuş makro moleküller (örneğin; lipopolisakaritler, peptidoglikanlar) gösterir. Bu makro moleküller, bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki toll-like reseptörler [TLR'ler] tarafından tanındığında, konağın bağışıklık tepkisi başlatılır. Bu sepsisi karakterize eden aşırı sistemik inflamatuvar cevaba katkıda bulunabilir. Birkaç TLR'nin inhibisyonu sepsis için potansiyel bir tedavi olarak değerlendirilmektedir.

**Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF, sargramostim, molgramostim):** Granülositlerin, eritrositlerin, megakaryositlerin ve makrofajların progenitor hücrelerinin ve ayrıca olgun nötrofillerin, monositlerin, makrofajların, dendritik hücrelerin, T-lenfositlerin ve plazma hücrelerinin olgunlaşmasını destekleyen bir sitokindir. Sepsiste kullanımı birçok kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir.

**İmmünomodülasyonun güçlendirilmesi:** Makrofaj göçü inhibisyon faktörüne (MIF) yönelik antikolar, peritonitin başlangıcından sekiz saate kadar uygulandığında bile sepsisin çekal ponksiyon hayvan modelini kullanan bir çalışmada ölümü engellemiş. MIF inhibisyonu endojen glukokortikoidlerin immünomodülatör etkilerini düzeltebilir veya artırabilir.

**İnterferon gama:** Sitokin. monosit, HLA-DR ekspresyonu artırır. Monositik hücre fonksiyonunu restore eder.

**İmmüno-stimülasyon:** Septik hastalarda aktive edilen anti-inflamatuvar yollar sekonder enfeksiyon riskini artırabilir. IL-7, IL-15 veya anti-PDL 1 gibi bağışıklığı uyaran tedaviler umut verici bir seçenek sunar 6.

**Kök hücre tedavisi:** Multipotent mezenkimal kök hücreler, immün tepkinin çeşitli yönlerini modüle eder. Bağışıklık sistemini konakçı hasarını iyileştirmek için yeniden programlamak, doku onarımını arttırmak gibi. Sepsis hayvan modellerinde antimikrobiyal özellikler gösterir ve multiorgan yetmezliği eğilimini azaltır 7.

**Proinflamatuvar gen ekspresyonunun inhibisyonu:** T-hücresi aktivasyonunu sınırlandırarak belirli proinflamatuvar genlerin (interlökin-2, gama interferon ve tümör nekroz faktörü-beta) bakteriyel süperjen kaynaklı uyarımının inhibe edilmesidir.

**Sitokin ve endotoksin inaktivasyonu veya çıkarılması:**

Endotoksini ve / veya inflamatuvar sitokinleri etkisiz hale getirerek veya kaldırarak sepsisi iyileştirme stratejileri araştırılmıştır.

**Hemofiltrasyon:** Bir diyaliz modu olarak hemofiltrasyonun septik şokta hemodinamik kollapse indükleyen proinflamatuvar molekülleri kaldırabileceği ve böylece sonuçları iyileştireceği düşünülmüştür.

**Statinler:** Statinler endotoksin kaynaklı TLR-4 ve TLR-2'nin regülasyonunun baskılanması gibi yararlı antienflamatuvar özelliklere sahip gibi görünmektedir.

**Beta-blokerler:** Beta-bloker tedavisi, septik şok sırasında ortaya çıkan sempatik adrenerejik yanıtın zararlı etkilerini potansiyel olarak azaltabilir.

Sepsis yönetiminin temel taşları erken tanı, uygun antibiyotiklerin erken uygulanması, hedeflenen sıvı resüsitasyonu, vazopressörlerle perfüzyonun desteklenmesi, uygun ventilatör kullanımı, kan ürünlerinin makul transfüzyonu ve yeterli kaynak kontrolü gibi önlemler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol oynamıştır. Yıllarca süren araştırmalara rağmen, septik hastaların teşhisi, izlenmesi veya tedavisi için hala hedefli bir biyolojik madde yoktur. Gelecekteki araştırmalar, sepsis ve septik şokun biyolojik temelini daha iyi anlamayı ve böylece hedefli tedavilerin geliştirilmesini ve sepsis fenotip hastalarının belirli bir tedaviden faydalanabilecek hasta gruplarının daha kolay tanımlanabilmesi için daha iyi ve daha ince bir şekilde anlaşılmasını amaçlamalıdır.

**Kaynaklar**

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801-810.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193:259-272.
3. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 2014; 5(1):45-56. [PubMed: 24067565]
4. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Critical care*. 2011; 15(4):R183. [PubMed: 21798063]
5. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *The Journal of clinical investigation*. 2016; 126(1):23-31. [PubMed: 26727230]
6. Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. Venet F, Rimmelé T, Monneret G *Crit Care Clin*. 2018;34(1):97. Epub 2017 Oct 6.
7. Stem Cell-based Therapies for Sepsis. Keane C, Jerkic M, Laffey JG *Anesthesiology*. 2017;127(6):1017.
8. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L, Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial *JAMA*. 2013;310(16):1683.