

TRAVMA SONRASI SEPSİS KOMPLİKASYONLARINDA YOĞUN BAKIM DESTEĞİ

Sevda KIZILIRMAK

İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Ciddi travma olgularının geç dönemdeki ölüm nedenlerinin başında sepsis ve multipl organ yetmezliği (MOF) gelmektedir. Sepsis tedavisinin en önemli bölümünü septik odağın eliminasyonu, antimikrobiyal tedavi ve destek tedavisi oluşturmaktadır. Özellikle son iki yılda çok merkezli ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarla sepsisin kanıta dayalı tedavisinde aşama kaydedilmiştir. Volüm resüsitasyonu, katekolamin tedavisi ve transfüzyonu içeren erken hedefe yönelik tedavi, endokrinolojide hidrokortizon replasmanı ve yakın kan şekeri takibi, uygun antibiyoterapi, yapay solunumda düşük tidal volüm ve yüksek PEEP kullanımı ile daha efektif tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Son olarak human rekombinant aktive protein C tedavisi ağır sepsis hastalarında mortalitede azalma sağlamıştır.

Anahtar sözcükler: sepsis, septik şok, tedavi yaklaşımı

SUMMARY

Intensive Care Support for Posttraumatic Sepsis and its Complications

Sepsis and multiple organ failure (MOF) are the most common cause of late mortality in severe trauma patients. Elimination of the septic focus, antimicrobial therapy and supportive treatment are the cornerstones of sepsis therapy. Especially in the recent multicentric studies including large group of patients, authors perform a partially evidence-based management of patients with sepsis. More effective treatment strategies for sepsis have been developed in the areas of supportive therapy with early, goal-directed therapy including volume resuscitation, catecholamin therapy and transfusion, in endocrinology by substitution of hydrocortisone in septic shock patients and strict blood glucose control, by administering appropriate antibiotic therapy, and by ventilation with low tidal volumes and higher PEEP. Finally human recombinant activated protein C has proved to reduce mortality in patients with severe sepsis.

Key words: sepsis, septic shock, therapeutic management

Ciddi travma olgularının geç dönemdeki ölüm nedenlerinin başında infeksiyonlar nedeniyle gelişen sepsis ve multipl organ yetmezliği (MOF) gelmektedir. Sepsis fizioyopatolojisi üzerine yapılan araştırmalar daha önce bilinene ek iki önemli faktörü ortaya çıkarmıştır. Birincisi ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile yakın ilişkisi, diğeri ise her hastanın farklı immünolojik yanıtı.... Özellikle travma hastalarının immün cevapları posttravmatik inflamasyon → immunsupresyon → infeksiyon → inflamasyon → immunsupresyon şeklinde kısır döngüyle seyredebilir. Hastaların hangi fazda olduğunun klinik değerlendirmesi zordur. Tahmin edilen immün fazlar olmakla birlikte bu duruma yönelik tedavilerden henüz sonuç alınamamıştır ve mortalite uzun yıllardır sürdürülen araştırmalara rağmen hâlâ yüksek seyretmektedir. Sepsis tedavisinin en önemli bölümünü septik odağın eliminasyonu, antimikrobiyal tedavi ve destek tedavisi oluşturmaktadır. Son birkaç yılda sepsiste mortaliteyi azaltmaya yönelik ve geniş

hasta popülasyonlarını içeren randomize araştırmalar yapılmıştır. Aşağıda bu çalışmaları ve sonuçlarını inceleyeceğiz:

Antibiyotik tedavisi

Sepsiste uygun olmayan ya da geç başlanan antimikrobiyal tedavinin mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Kollef ve arkadaşları, 2000 hasta içeren araştırmalarında yoğun bakımlarda % 8.5 oranında uygun olmayan antibiyotik tedavisi uygulandığını gösterdiler. Bu hastaların infeksiyon kaynaklı ölümleri uygun antibiyotik tedavisi yapılmış olanlara göre 3 kat fazlaydı⁽⁶⁾. Yine aynı grubun yaptığı ventilatörle ilişkili pnömonilerle ilgili başka araştırmada, 24 saat gecikmeyle başlanan antibiyotik tedavisinde mortalitenin 4 kat fazla olduğu saptandı⁽⁵⁾. Sonuç olarak septik hastaların tedavisinde doğru zamanda, uygun ve yeterli dozda antibiyoterapi mortaliteyi azaltmaktadır.

Destek tedavisi (Sıvı replasmanı, katekolamin tedavisi, transfüzyon ‘Erken hedefe yönelik tedavi’, ”Early goal directed therapy”)

Sepsis sendromunda hastaların sıvı ihtiyaçları vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonuna bağlı kapiller permeabilite bozukluğu nedeniyle oldukça yüksektir. Günümüzde volüm replasmanının kristalloidlerle mi yoksa kolloidlerle mi daha iyi sonuçlar vereceği hâlâ tartışma konusudur. Human albumin solüsyonlarının volüm replasmanında kullanılmasının mortaliteye olan etkileri konusunda ise tam bir konsensus sağlanamamıştır.

Destek tedavisi konusunda en dikkate değer araştırma Rivers ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 263 septik hasta üzerinde yaptıkları randomize çalışmadır. Bu çalışmada destek tedavilerin başlangıç zamanı ve boyutunun hastalığın seyri ve mortalite üzerine etkili olduğu gösterildi. Sepsis tanısı koyulduktan sonra erken dönemde ortalama arter basıncının > 65 mmHg, santral venöz basıncın 8-12 mmHg, santral venöz oksijen saturasyonunun (ScvO₂) > % 70, hemotokrit değerinin > % 30 ve idrar miktarının > 0.5 ml/kg/h düzeylerinde tutulmasının hastaların mortalitesini % 46.5’tan % 30.5’e düşürdüğü saptandı⁽¹²⁾. Bu hedeflere ulaşabilmek için çalışma grubunda standart tedavi grubuna göre daha fazla sıvı replasmanı ve kan transfüzyonu yapılmış, daha yüksek inotropik destek uygulanmış ve ScvO₂ monitörizasyonu kullanılmış.

Yapay solunum stratejisi

Sepsiste hastaların % 85’inde solunum yetmezliği gelişirken, % 25-42’sinde ise ARDS kriterleri oluşmaktadır⁽⁸⁾. ARDS hastalarına geleneksel yaklaşım, 10-15 ml/kg tidal volüm ve düşük pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) kullanılarak yapay solunum uygulanmasıydı. Bu tür bir yapay solunum stratejisindeki amaç, normal arteriyel karbondioksit basınç ve pH değeri elde edebilmektir. Bunun bedeli de yüksek solunum yolu basınçları ve havalanan akciğer bölgelerindeki aşırı gerilmeydi. İlerleyen yıllar içerisinde yapılan deneysel araştırmalarda bu tür bir yapay solunumun akciğerlerde yüksek inflammatuar medyatör salınımına neden olduğu saptandı. Bu hastaların yapay solunum stratejilerindeki en önemli gelişme 861 hastada yapılan çok merkezli prospektif ARDS-Network çalışmasıdır. Bu çalışmada, düşük tidal volüm (6 ml/kg) ve yüksek PEEP kullanılarak uygulanan yapay solunum ile, yüksek tidal volüm (12 ml/kg) ve düşük PEEP kullanılarak uygulanan yapay solunuma göre, mortalitenin % 40’tan % 31’e düştüğü saptandı⁽¹⁾.

Yoğun insülin tedavisi ve kan şekeri regülasyonu

Yoğun insülin tedavisinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. İnsülinin antiapoptotik ve antiinflammatuar etkileri mevcuttur. Hiperglisemi ise immün disfonksiyona neden olarak sepsisi ağırlaştırmaktadır. Van den Berghe⁽³⁾ tarafından 765 kritik hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, kan şekerinin yoğun insülin tedavisi ve yakın takip ile 80-110 mg/dl düzeyinde tutulmasının, konvansiyonel tedavi uygulanan gruba göre septik

komplikasyonları ve mortaliteyi % 8’den % 4.6’ya azalttığı gösterildi⁽³⁾.

Düşük doz hidrokortizon ile replasman tedavisi

Refrakter septik şok hastalarının çoğunda relatif adrenal yetmezlik, kortikotropine azalmış cevap ve periferik dokularda kortikosteroidlere direnç gelişir. Septik şok hastalarında yüksek doz steroid uygulaması ile yapılan araştırmalar sonucunda hastane kökenli infeksiyonlarda ve mortalitede artış saptanmıştır⁽⁷⁾. 2002 yılında Annane ve arkadaşları⁽²⁾ tarafından yapılan çok merkezli randomize 300 hastayı kapsayan çalışmada, düşük doz hidrokortizon tedavisinin septik hastalardaki etkisi incelenmiştir. Bu hastalarda, kortikotropin stimülasyon testi yapıldıktan sonra kortizol düzeyleri ölçülmüş. 7 gün süreyle tedavi grubuna 6 saate bir 50 mg intravenöz (iv) hidrokortizon ve günde bir defa nazogastrik yolla 50 µg fludrokortizon verilmiş. Kontrol grubuna plasebo verilmiş. Kortikotropin testi sonucunda 9 µg/dl’den daha az kortizol salgılayabilen hastalar (tüm popülasyonun % 76’sı) cevapsız olarak değerlendirilmiş. Mortalite, kortizon/fludrokortizon tedavisi uygulanan cevapsız grupta, plasebo verilenlere göre anlamlı olarak düşüktü (% 53; % 63). Kortizol salınımı 9 µg/dl’den fazla olanlarda ise (kortikotropin testine cevap verenler) kortizon/fludrokortizon tedavisinin mortalite üzerine etkisi olmadığı saptandı.

Aktive protein C

Akut inflamasyon pıhtılaşma sisteminde de aktivasyona neden olmaktadır⁽¹⁰⁾. Her iki sistemin kesişme noktasını endotel hücreleri oluşturmaktadır⁽¹³⁾. Endotel hücrelerini aktive eden proinflammatuar sitokinler doku faktörünün salınımına ve bunun sonucunda da pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna neden olurlar. Fizyolojik koşullarda proinflammatuar ve prokoagülütör sistemler, etkilenen bölgenin izole edilebilmesi ve kan kaybının azaltulması için yararlıdır. Bu sürecin generalize olması (örn: sepsis) yaygın damar içi pıhtılaşmasına ve tüm organizmada mikrosirkülasyonun bozulmasına yol açmaktadır. Prokoagülütör mekanizmalara karşı vücutta fizyolojik bir antikoagülütör ve fibrinolitik mekanizma mevcuttur. Bunların içinde protein C ve antitrombin önemli role sahiptir. Sepsiste protein C, aktive protein C ve antitrombin konsantrasyonları azalmaktadır⁽⁹⁾. Bu bilgiler ışığında yeni tedavi olanakları araştırılmaya başlandı. Rekombinant aktive protein C (rhAPC, Drotrecogin alfa) 405 aminoasitten oluşan, şimdye kadar gen teknolojisi sayesinde üretilen en büyük proteindir. Faz II araştırmalarda rhAPC’nin yarılama ömrünün kısa olması nedeniyle kontinü perfüzyon şeklinde uygulanmasının tüketim koagulopatisi ve inflammatuar parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterildi⁽⁴⁾. Daha sonra rhAPC nin ağır sepsis hastalarında mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı, 1690 hasta içeren, çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör, faz III çalışması yayınlandı (Prowess trial)⁽¹¹⁾. Çalışmaya APACHE II > 25 ve ikiden fazla organ yetmezliği olan ağır sepsis hastaları alınarak, tedavi grubuna 96 saat boyunca 24 µg/kg/saat rhAPC

perfüzyonu yapılmış. Kanama komplikasyonu tedavi grubunda % 2.4, plasebo grubunda % 1 oranında saptanmış. Kanamanın, özellikle trombosit sayısı < 30 000/µl olan hastalarda olduğu gözlenmiş. Kanama gelişen hastalarda tedavi kesilmiş ve kanama durduktan sonra tedavi tekrar 96 saate tamamlanmış.

Araştırmanın sonucunda rhAPC kullanılan hastalarda mortalitede % 30.8'den % 24.7'ye düşüş saptandı.

Sonuç olarak septik bir hastayı tedavi ederken zamanında ve uygun antibiyoterapi kullanımı, hemodinaminin optimal şartlara getirilmesi, kan şekerinin 80-110 mg/dl'de tutulması, yapay solunum uygulamalarında düşük tidal volüm ve yüksek PEEP kullanılması, düşük doz hidrokortizon replasmanı ve uygun hastalarda aktive protein C tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 2001;342:1301-8
2. Annane U, Sebille V, Charpentier C et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 2002;288:862-71.
3. Berghe van den, Wouters PJ, Bouillon R et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control, *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
4. Bernard GR, Ely EW, Wright JT et al: Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis, *Crit Care Med* 2001;29:2051-9.
5. Iregui M, Ward S, Sherman G: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilatory-associated pneumonia, *Chest* 2002;122:262-8.
6. Kollef MH, Sherman G, Ward S: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999;115:462-74.
7. Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis, *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
8. Martin GS, Bernard GR: Airway and lung in sepsis, *Intensive Care Med* 2001;27:563-79.
9. Mesters RM, Helterbrand J: Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications, *Crit Care Med* 2000;28:2209-16.
10. Opal SM: The phylogenetic relationships between the coagulation system and the inflammatory networks, *Crit Care Med* 2000;28:S99-106.
11. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstadt S et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
13. Vallet B, Wiel E: Endothelial cell dysfunction and coagulation, *Crit Care Med* 2001;S36-41.