

SEPSİSDE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER VE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Metin KARABÖCÜOĞLU

Sepsis tedavisinin temel ilkeleri sadece tanının süratle ve uygun yöntemlerle konulması, infeksiyon etkeninin belirlenmesi, uygun antibiyotik kullanımı ve mümkünse infeksiyon odağının cerrahi olarak çıkarılması olarak düşünülmüştür. Daha sonra sepsis tedavisinde sıvı tedavisi, vazoaktif ilaçların kullanımı, mekanik ventilasyon ve diyaliz gibi destekleyici tedavilerin önemi anlaşılmıştır. Bütün gelişmiş yoğun bakım imkânlarına ve geliştirilen güçlü antibiyotiklere karşı septic şokta ölüm oranı %40 civarında kalmış ve son 30 yıldır bu oranda anlamlı bir düşüş olmamıştır(4).

Bu sırada gerek klinisyenlerin, gerekse moleküler biyoloji ile uğraşan araştırmacıların son 20 yıldır yaptıkları çalışmalar, konağın değişik infeksiyon ajanlarına ve non-infeksiyoz ajanlara karşı verdiği immun cevabın, sepsis ve septik şok tablosunun gelişmesinde önemli olduğunu göstermiştir. Bu gelişmelerden sonra ağırlık kazanan görüş; septik şok tablosunun gelişmesinde, herhangi bir stresten çok, o stresse maruz kalan konağın, kendisini savunma amacıyla üretiltiği protein ve fosfolipit yapısındaki kendi mediatörlerinin rolü olduğunu(5,9).

Bu yazında, çocukluk çağında, sepsis tedavisindeki destekleyici tedavilerin yanı sıra, henüz deneysel düzeyde olan yeni tedavi yaklaşımları da tartışılacaktır.

SEPSİSDE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

1- Oksijenasyonun Düzenlenmesi

İnfeksiyöz ajanın veya onun toksik metabolitlerinin yol açtığı metabolik anomalileri veya homeostazisdeki değişiklikleri düzeltmeye daima resusitasyonun ABC'si ile başlanır. Bu noktada düzeltilmesi ve önlenmesi birincil öncelikli olan bozukluk hipoksemidir. Hipoksemi sadece dolaşım yetersizliğinden değil solunum kaslarının fonksiyon bozukluğu (kasda bozulmuş perfüzyon, asidoz, hipoksi, elektrolit dengesizliği) veya yorulması neticesinde gelişen hipoventilasyon veya apneden dolayı da olabilir. Sepsiste solunum yetmezliğinin diğer önemli nedeni nonkardiyojenik pulmoner ödemden kaynaklanan intrapulmoner şantlardır ki bunlar V/P dengesizliğini daha da artırrılar. Bu yüzden sepsis düşünülen tüm çocuklarda yüksek F_iO₂'li oksijen solutmak şarttır. Ayrıca havayolunu güvenceye almak ve solunum kaslarına optimal rahatlama yapmak gereklidir(10,11). Hipoksemiyi önlemek ve periferiye oksijen sunumunu düzeltmek için kalbin atım hacmini ve kanın oksijen taşıma kapasitesini artırmak gereklidir.

Kanın oksijen taşıma kapasitesi = Hb x 1.34 x O₂ Sat. + (PaO₂ x 0.003).

Bu formülde değişkenler Hb, oksijen satürasyonu ve PaO₂'yi düzeltmekten amaç O₂ satürasyonunu %95-100'e çıkartmaktadır ve ilk farmakolojik ajan oksijendir. Dolaşımı bozulmuş bütün çocuklara oksijen verilmelidir.

2- Kardiyovasküler Destek

Şokun tedavisinde bir diğer öncelikli amaç; kritik vasküler yatak dediğimiz, koroner, serebral, renal vasküler yataktaki perfüzyonu optimal düzeyde tutabilmek ve hücresel hipoperfüzyondan kaynaklanabilecek metabolik anomalileri önlemek veya

düzeltilmektir. Asıl amaç ise hücresel materyal dağıtımını ve metabolizmasını korumak veya düzeltmek ve böylece hastalık iyileşme sürecine girinceye kadar homeostazisi ve nutrisyonel desteği sağlayabilmektir.

Yeterli bir hız ve normal bir ritm sağlamak yaşam desteğinin temel ögelerindendir. Aritminin düzeltilebilmesi için, asidozun, hipokalsemi, hipomagnesemi, hipokalemi, hiperkaleminin düzeltilmesi ve bradiaritmiler için atropin, isoproteranol, epinefrin; supra-ventriküler taşılırlımlar için adenozin, betabloker, digoksin, verapamil; ventriküler ektopi için lidokain kullanımı gereklidir.

Kalp atım hacmini ise ön yük, kalbin kasılma gücü ve art yük belirler.

i) Ön yükün artırılması

Klinik bulgular ve idrar akım hızına bakılarak yapılan hızlı volüm genişletilmesi kan basıncını yükseltmek ve periferik perfüzyonu sağlamak bakımından genellikle yeterli olur. 10-20 mg/kg/10 dakika içinde sıvı verilmesi ve gerekiyorsa tekrarlanması genellikle emniyetli bir yöntemdir. Eğer 1-2 saat içinde 50-100 ml/kg'dan fazla sıvı replasmanı gerekecekse daha invazif tetkikler ve izleme yöntemleri gereklidir.

Çocuklarda sıvı yüklemenin mutlak fazlığı ancak sıvı verildikçe ventriküler dolum basıncı arttığı halde, kardiyak atım hacminin artmadığının gösterilmesi ile belirginleşir. Bu durumda daha fazla sıvı verilmesi, kardiyak atımı arttırmadığı halde venöz basıncı artırıp periferik perfüzyon basıncını düşürerek tehlikeli olabilir. Artmış venöz basınç damarsal sızmayı artırıp doku ödeme ve pulmoner ödeme yol açabilir.

Şokta kolloid veya kristalloid kullanımı halen devam eden bir tartışmadır. Basit dehidratasyonda sadece elektrolit ve sıvı replasmanı gereklidir, sepsis ve travmada kapiller sızma, ARDS gibi durumlarda intravasküler onkotik basınç ve fiyatlar tartışma konusudur.

ii) Kalp kasılma gücünün artırılması

Kalbin kasılma gücünü artıran ajanlar uzun süredir bilinmektedir. Her ne kadar uzun yıllardır digitalis glikozidleri kullanılmışsa da onların olası elektrolit, asid-baz bozukluğu, miyokard bozukluğu olan, miyokard irritabilitesi artmış ve renal fonksiyonları şüpheli olan hastalarda kullanımı tehlikeli olabilir. Bu nedenle hızlı etkili, titre edilebilen, kısa yarılanma süreli çok daha spesifik inotropik ajanlar tercih edilmelidir (Tablo 1)(12).

Septik kardiyomiyopatili veya miyokarditli hastalarda miyokardin oksijen tüketimi ile oksijen sunumu arasındaki denge çok önemlidir. Dikkat edilmezse katekolaminlerin yol açtığı kardiyomiyopatiye neden olabilir.

iii) Artyükün düşürülmesi

Bu ajanlar kardiyogenik şokta ya da septik şokun ileri döneminde, miyokard yetersizliği geliştiği zaman miyokard performansını düzeltmekte rol oynarlar. Septik şokun geç döneminde yüksek SVR, zayıf periferik perfüzyon ve düşük kardiyak output bu ajanlara cevap verebilir. Bu ajanlar ayrıca inotropik ajan olarak epinefrin veya norepinefrin kullanan hastalarda da kullanılabilir(11). Ciddi olarak haraplanmış miyokardı toparlamak için bu ajanların inotropik bir ajanla kullanılması optimal fayda sağlar. Nitroprusside de, nitroglycerin de bu amaçla kullanılabilirse de nitroprusside daha güclüdür (Tablo 1). Bu ajanlar NO üretecek etkili olurlar. Nitroglycerin daha güçlü bir venodilatator ve pulmoner vasodilatatorken, nitroprusside daha güçlü bir arteriyel vasodilatatördür.

Tablo 1. Spesifik katekolaminler.

Adı	Etki yeri	Dozu (µg/kg/d)	Etkisi
Dopamin	dopaminerjik	0.5-4	renal vasodilatasyon
	β	4-10	inotrop
	$\alpha > \beta$	11-20	periferik konstriksiyon PVR ↑, disritmi
Dobutamin	$\beta 1$ ve $\beta 2$	1-20	inotrop, vasodilatasyon PVR düşürür, zayıf α aktivite taşikardi ve ekstrasistoller
Isoproterenol	$\beta 1$ ve $\beta 2$	0.05-2.0	inotrop, vazodilatasyon PVR düşürür, disritmi miyokard O ₂ tüketimi ↑
Epinefrine	$\beta > \alpha$	0.05-2.0	inotrop, taşikardi düşük renal kan akımı, miyokard O ₂ tüketimi ↑ disritmi
Norepinefrine	$\alpha > \beta$	0.05-2.0	periferik konstriksiyon inotrop, SVR ↑ miyokard O ₂ tüketimi ↑
Sodyum nitroprusside	arteriyel vazodilatator	0.5-10	hızlı başlangıç, kısa etki, artmış KIB, V/P bozukluğu siyanid toksisitesi
Nitroglicerin	venöz vazodilatator	1-20	düşük PVR artmış KIB
Amrinone	fosfodiesteraz inhibitörü	1-20	inotrop, kronotrop, vazodilatasyon

3- Asid-baz Dengesizliğinin Düzeltilmesi

- a) hücresel fonksiyonların ve miyokard performansının daha iyi olmasını,
- b) sistemik ve pulmoner damar direncinin düşmesini,
- c) metabolik asidozun solunumsal kompansasyonunun önlenmesini sağlar.

Hipovolemi veya renal bikarbonat kaybindan kaynaklanan derin metabolik asidoz daha iyi tolere edildiği halde, septik şok ve kardiyogenik şokta baz açığının 10 mEq/l'ten fazla olması, genellikle kötü prognozdur. Akut şok durumlarında 6 mEq/l'ten fazla olan baz açığı muhtemelen düzeltilebilir. Laktat ve asetatin, bikarbonata hepatic dönüşümü bu durumda genellikle bozulduğundan bu durumda HCO₃ kullanılmalıdır. Aşırı bikarbonat tedavisi sırasında iyonize kalsiyumun düşeceğini, dahası renal kalsiyum kaybının artacağını ve paratiroid hipoperfüzyonu gibi diğer mekanizmalarla da ağır hipokalsemi gelişeceğini akılda tutmak gereklidir. İyonize kalsiyum 0.90 mm altında mutlaka düzeltilebilir. Kalsiyum glukonat 100 mg/kg veya kalsiyum klorür 20 mg/kg yavaş bolus yapılmalıdır. Ayrıca hipopotasemi ve hiperkapniye de dikkat etmek gereklidir. Potasyum 0.1-0.3 mEq/kg/saatten fazla verilmelidir.

4- Gastrointestinal Destek Tedavileri

Akut gastrit veya peptik ülserden kaynaklanan kan kayıpları H₂ reseptör antagonistleri veya sukralfat kullanılarak önlenebilir. Bazen gastrointestinal yol beslenme için uygun olmayabilir, bu durumda TPN düşünülebilirse de, gastrointestinal patolojileri en aza indirmek için bir an evvel trofik enteral beslenme başlamalıdır.

5- Renal Destek Tedavileri

Hipoperfüzyon durumlarında uzamiş renal yetersizliği önlemek için, renal destek çok önemlidir. Renal kan akımını artırmak ve tubuler fonksiyonları korumak için volüm tedavisi, manitol veya furesemid gibi diüretikler eskiden beri kullanılmıştır. Keza düşük doz dopaminin septik şok durumlarında akut böbrek yetmezliğini önlemede

etkisi kanıtlanmıştır. Anüriye yol açan akut böbrek yetmezliği periton dializi veya hemodializ gerektirir.

6- Hematolojik Destek Tedavileri

Oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilebilmesi için aneminin önlenmesi gereklidir. Hastanın Hb düzeyini 10 g/dl üzerinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonları veya hastanın klinik bulgularına göre taze tam kan transfüzyonu yapmak gereklidir.

Özellikle Gram negatif sepsislerde gelişen trombositopeni, lökopeni ve sepsisin komplikasyonları olarak gelişen DIC ile purpura fulminans hematolojik destekinin gerektiği diğer ciddi sorunlardır. Trombosit transfüzyonları, koloni stimülasyon faktörleri, taze dommuş plazma, heparin, fibrinojen, AT3 ve Protein C konsantreleri ile tedaviler üzerinde tartışmalar ve çalışmaların yoğun olarak devam ettiği destek tedavileridir.

7- Nutrisyonel Destek

Ülkemizde ağır hasta çocuğun tedavisinde en çok ihmal edilen hastanın beslenmesidir. Sepsiste bir yandan metabolizma hızı artarken, doku yıkımında artış, insuline dirençli hiperglisemi veya yağ mobilizasyonunda artış olur.

Hastalık durumlarında çocukların protein ve enerji ihtiyacını hesaplamada aşağıdaki Tablo 2 yardımcı olabilir.

Tablo 2. Hastalıklara göre enerji gereksinimleri.

Kategori	Hastalık	İstirahat enerji gereksiniminin yüzdesi
Sağlıklı çocuk	Normal populasyon	100
Düyük stres	Anemi, ateş, hafif infeksiyon, elektif minör cerrahi	100-120
Orta stres	İskelet sistemine olan travmalar, kronik hastalıklar	120-140
Ağır stres	Sepsis, ciddi travmalar, major cerrahi girişimler	140-170
Çok ağır stres	Yanık	170-200

Çocuğu besleme yoluna hastanın hastalığı ve bulunduğu durum dikkate alınarak karar verilmelidir. Hastada enteral, total parenteral veya kısmi parenteral beslenme şekillerinden teki seçilebilir. Enteral beslenme daha ekonomik olması, kateter komplikasyonlarının olmaması, daha fizyolojik olması, gastrointestinal sistem mukoza yapısını koruması, bilyer ve pankreatik enzimlerin salgılanmasını sağlama, intestinal immün sistemin normal fonksiyonunu muhafaza etmesi gibi üstünlüklerinden ötürü mutlaka tercih edilmelidir. Parenteral beslenme uygulanan hastalarda da ilk uygun zamanda enteral beslenmeye geçilmelidir.

YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kanda veya dokularda yer alan mikroorganizmaya karşı konağın verdiği sistemik inflamatuar yanıt tamamıyla bir mikrobiyolojik arındırma işlemidir(4,5). Bu konağın immün sistemi ile mikroorganizmanın yapısal özelliklerinin karşılıklı etkileşmesi ve mikroorganizmanın etkisiz hale getirilmesi amacıyla önemlidir.

1- Aşı

Tüm infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi sepsiste de aşısı ile korunma en ideal yöntemdir. Gram negatif LPS'nin spesifik O somatik antijeni ile immünizasyon çapraz koruyuculuk yaratmazken, R-kor antijeni ile çapraz reaksiyon veren antijen uyarılması mümkün olduğundan ve bu kısım pek çok Gram negatif bakteride (GNB) ortak olduğundan, R-kor antijeninden aşısı üretilerek GNB sepsisinden korunabilmek mümkün olabilir(12).

2- Antiinflamatuar Sitokinler

İmmunolojik sistem sadece proinflamatuar sitokinleri değil aynı zamanda inflamatuar olayları düzenleyen antiinflamatuar sitokinleri de salgılar. Bakterisidal permeabilite-artırıcı protein (BPI), IL-1 reseptör antagonisti ve soluble TNF reseptörleri (sTNF-R) doğal olarak oluşan antiinflamatuar sitokinlerdir(1,6,8).

3- Antiendotoksik Tedaviler

Hastalar LPS'nin etkilerine karşı pasif olarak da korunabilir. Ziegler ve ark.(13) Gram negatif bakteriyemisi olan hastaları, *E.coli* J5 (hücre duvarı defektif bir mutant) mutantına maruz bırakılan gönülülerden aldıkları serumlar ile tedavi ederek mortaliteyi anlamlı olarak düşürmeyi başardılar. Bir başka çok merkezli çift kör çalışmada Gram negatif septik şoklu hastalarda anti-J5 IgG'nin mortalite ve sistemik komplikasyonlar üzerine bir etkisi saptanmamıştır.

Daha sonra *E.coli* J5'e karşı monoklonal IgM antikorları üretildi. E5 çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada denenmiştir. Çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde refrakter şokta olmayan hastalarda hayatı kalma oranının kontrol grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

HA-1A ise laboratuarda hibridomlardan elde edilen antikordur. Bu insan IgM antikorları doğrudan LPS'nin lipid A bölümünü (en az değişken olan kısmına) bağlanıyor. Önce şoklu ve şoksuz grupta mortalitenin anlamlı düşüğünü ve HA-1A'nın iyi tolere edildiğini bildirdiler. Daha sonra çok merkezli çalışmada şokun olmadığı Gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmadığı görüldü. HA-1A Avrupa'da ticari olarak bulunabilirken, Amerika'da henüz piyasaya sürülmemiştir.

4- Antisitokin Tedaviler

Anti-TNF antikorlar diğer immunolojik denemelerdir. Monoklonal TNF antikorları kullanılarak erişkinlerde iki büyük çalışma yapılmıştır. Her iki çalışmada da ilaca bağlı yan etki görülmemişse de, 28.gün mortalitelere anlamlı bir düşüş de görülmemiştir.

IL-1 antagonistleriyle yapılan çalışmalar, IL-1 reseptör antagonistleri ile sınırlıdır. 893 erişkin hasta çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmış ve mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediği, sadece başlangıçta organ yetersizliği olan grupta çok düşük bir yararı olduğu görülmüştür.

Anti-Platelet Activating Factor (PAF) 130 hastanın katıldığı çalışmada 28. gün mortalitesinde anlamlı düşüş gösterilememiştir. Alt gruplar incelendiğinde çalışmanın başlangıcında ağır Gram negatif infeksiyonu olan grupta mortalitenin azaldığı gösterilmiştir.

5- Lökosit Adezyon Kompleks Antikorları

Bir diğer grup çalışma lökosit endotel etkileşimine karşı monoklonal antikorların geliştirilmesi olmuştur. CD11/CD18 bağlanma yerine karşı geliştirilen antikorlar, lökositlerin inflamasyon alanına migrasyonunu engellemektedirler(2). Tavşanlarda septic şok modelinde kısa süreli mortaliteyi düşürmüse de uzun sürede mortalite üzerinde etkileri gösterilememiştir. Ayrıca kardiyovasküler instabiliteyi artırdıkları ve doku perfüzyonunu bozdukları da gösterilmiştir.

Granülosit koloni stümlle edici faktörlerin, immun sistemin baskılndığı lökopenik hastalarda etkinliği gösterilememişse de, nötropenik olmayan hastalardaki sepsis tedavisinde yerleri hakkında yeterli klinik veri yoktur.

6- Steroidler

1987 yılında Bone ve ark.(3)'nın yaptığı çalışma yüksek doz steroid kullanımının şokta etkisinin olmadığını, aksine başlangıçta kreatinini yüksek olan grupta mortaliteyi artırdığını göstermiştir. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde ise bu konuda yapılan 49 çalışmadan sadece 10 tanesi güvenilir bulunmuş ve bu on çalışmadan sadece birinde steroidlerin mortaliteyi placeboya göre anlamlı olarak düşürdükleri bildirilmiştir(1,7).

7- Immunglobulin Tedavileri

Bu gün için teorik olarak immunglobulinler geniş bir doğal antikor repertuarına sahip olmaları dolayısı ile cazip gözükmelerine rağmen, sepsis tedavisinde gerek çocuk, gerekse erişkinde rutin olarak kullanılmalarını destekleyeceğ bilgiler çok kısıtlıdır.

8- Nitrik Oksit Düzenleyici Tedaviler

NO sentetaz enzimini kompetitif olarak bloke eden N^G-nitro-1-arginin-metil ester (L-NNAME) ve N^G-monometil-1-arginin (L-NMMA) deneysel sepsis ve insan sepsis çalışmalarında kullanılmıştır. Dirençli hipotansiyondan ötürü katekolamin tedavisi gerektiren erişkin sepsisli hastalarda L-NNAME tedavisi hemodinamik bulguların düzelmeyi (dopamin ve norepinefrin yetersiz kaldığı halde) sağlamıştır. Sepsiste NO sentetaz inhibitörleri ile ilgili en geniş çalışma, norepinefrin perfüzyonu gereken 11 erişkin hastada L-NMMA kullanılarak yapılmıştır. Yine hemodinamik parametrelerde düzelleme elde edilmişse de, hepatotoksitesiyle düşündürülen bulgular da görülmüştür(1).

NO sentezini ilgilendiren çalışmalar henüz çok başlangıç halinde olduğundan ve çocukların geniş çalışmalar olmadığından, hemodinamik bulguların düzeltilemesinde umut vadetmekle birlikte henüz rutin kullanımı söz konusu değildir.

Immunoterapi şu anda mekanizmaya yönelik tedaviyi temsil etmektedir ve henüz istediğimiz umut verici sonuçları elde edermeyişimiz,,bizim son derece kompleks olan immunolojik olayları ve sitokin ilişkilerini yeterince bileyemediğimizin göstergesidir.

KAYNAKLAR

- 1- Andersan MR, Blumer JR: Advances in the therapy for sepsis in children, *Pediatr Clin North Am* 44:179 (1997).
- 2- Arnaut MA: Structure and function of the leukocyte adhesion molecule CD 11/18, *Blood* 75:1037 (1990).
- 3- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al: A controlled trial of high dose methylprednisolone in treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 317:653 (1987).
- 4- Darville T, Giroir B, Jacobs R: The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): immunology and potential immunotherapy, *Infection* 21:279 (1993)
- 5- Giroir BP: Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade, *Crit Care Med* 21:780 (1993).
- 6- Kirsh EA, Barton P, Kitchen L et al: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: a review and recent experience, *Pediatr Infect Dis J* 15:967 (1996).
- 7- Lamberts SWJ, Bruning HA, Jong FH: Corticosteroid therapy in severe illness, *N Engl J Med* 337:1285 (1997).
- 8- Marra NM, Thornton MB, Snable JR: Endotoxin-binding and neutralizing properties of recombinant bactericidal/permeability increasing protein and monoclonal antibodies HA-1A and E5, *Crit Care Med* 22:559 (1994).
- 9- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med* 20:864 (1992).

- 10- Redding GJ, Morray JP, Catherina RA: Respiratory failure in childhood, "Marry JP (ed): *Pediatric Intensive Care*" kitabinda s.117, Appleton and Lange, California (1987).
- 11- Thompson AE: Respiratory distress, "Fleisher GR, Ludwig S (eds): *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*" kitabinda s.555, Williams and Wilkins, London (1988).
- 12- Tobin JR, Wetzel CR: Shock and multi-organ system failure, "Rogers MC (ed) *Textbook of Pediatric Intensive Care*, 2. baskı" kitabinda s.272, Williams and Wilkins, London (1996).
- 13- Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J et al: Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*, *N Engl J Med* 307:1225 (1982).