

## SEPSİSTE YENİ TANIMLAMALAR VE NUTRİSYONEL DESTEK\*

Mustafa TIRELİ

*New definitions in sepsis and nutritional support.*

Hippocrates zamanından beri bilinen sepsis günümüzde de cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en başta gelen nedeni olarak önemini sürdürmektedir.

İnfeksiyona karşı sistemik bir cevap olarak tanımlanan sepsis uzun yıllardır bilinmesine rağmen, terminolojisindeki karışıklıklardan kurtulamamıştır. Üstelik sepsis tanısı koymada kullanılan kriterler de ülkeden ülkeye hatta hekimden hekime büyük sapmalar göstermektedir.

Terminoloji ve tanımlamalardaki bu karmaşayı giderebilmek için, bir kısım yoğun bakım ünitesi hekimi ve göğüs hastalıkları uzmanı Ağustos 1991'de ABD'de bir konsensus toplantısı düzenlemişler ve sepsis ile ilgili bazı tanımlamalarda ortak bir noktada görüş birliğine varmışlardır (4). Hemen belirtmek yerinde olacaktır ki, bu toplantının sonunda belirlenen tanımlamalara dünyanın bütün hekimlerinin katıldığı söylenemez. Bazı noktalara gözardı edilemeyecek itirazlar vardır. Ayrıca bugün sepsis tanısı için ortaya konan parametrelerin zamanla elde edilecek bilgilere göre değişebileceğini, yeni kriterlerin uygulamaya girebileceğini de belirtmek yerinde olur. Bütün bu eleştirilebilir yönlerine rağmen, bu toplantıda alınan kararlar, sepsis terminolojisindeki karmaşayı biraz olsun azaltabilmiş ve sepsis konusunda ortak bir dil kullanılmasına olanak tanımıştır. Bu da küçümsenemez bir başarı sayılmalıdır.

ABD'deki toplantıda infeksiyon, bakteremi, "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok, multipl organ-sistem disfonksiyonu (MODS) gibi sepsisle ilgili bazı konuların tanımı yapılmıştır (3, 4, 5).

**İNFEKSİYON:** Organizmanın steril dokularının mikroorganizmalar tarafından invazyonuna karşı verilen inflamatuvar yanıtıdır.

**BAKTEREMİ:** Kanda canlı bakterilerin bulunmasıdır. Eğer virüsler bulunursa viremi, mantar karışmışsa fungemi adı verilir.

**SIRS (Systemic inflammatory response syndrome):** Organizmanın infeksiyon, pankreatit, iskemi, travma, yanık, hemorajik şok gibi etkenlere maruz kaldığında verdiği sistemik inflamatuvar cevaptır. Bu inflamatuvar mediatörlerin (TNF, İL 6 vb) dışarıdan verilmesiyle de oluşabilir. Aşağıda sıralanan dört bulgudan ikisinin pozitif olması SIRS tanısı için yeterli bulunmuştur. Bunlar:

- Ateş  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Nabız  $> 90$  atım/dak.
- Solunum sayısı  $> 20/\text{dak}$  veya arteriyel oksijen basıncı  $< 32$  mmHg
- Lökosit sayısı  $> 12000/\text{mm}^3$  veya  $< 4000/\text{mm}^3$  veya % 10'dan fazla immatür formlar.

**SEPSİS:** İnfeksiyona bağlı sistemik yanıtıdır.

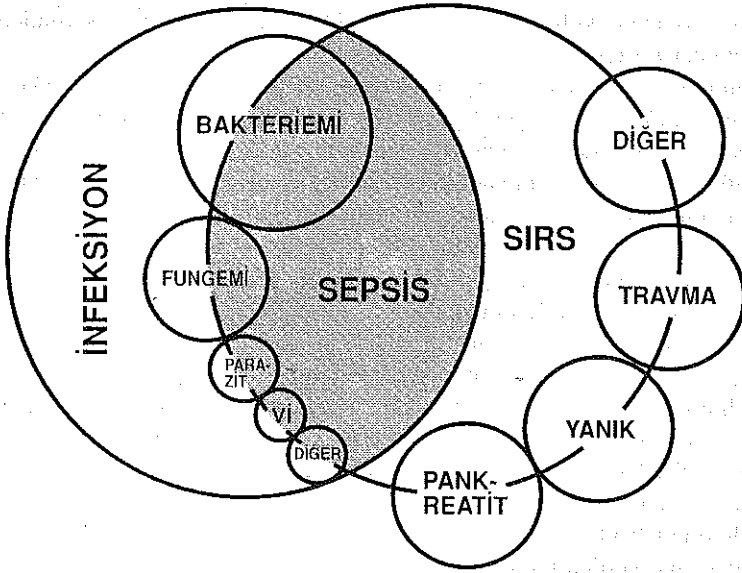
**SIRS+İNFEKSİYON=SEPSİS.**

\* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).

SSK Tepecik Hastanesi, 3.Cerrahi Kliniği, İzmir.

İnfeksiyon odağı belirlenmiş bir olguda SIRS'a özgü dört bulgudan ikisinin pozitifliğinde sepsis tanısı konabilir.

SIRS ve sepsis arasındaki ilişki şekilde gösterilmiştir. Her SIRS veya her infeksiyonun sepsis olamayacağı bu şekilde açıkça ifade edilmiştir.



Şekil. Sepsis, SIRS, infeksiyon arasındaki ilişki.

**AĞIR SEPSİS:** Sepsisli bir hastada aşağıdaki bulgulardan biri saptanırsa ağır sepsis gelişmiş demektir. Bunlar:

a) Perfüzyon bozukluğu (Başlıca belirteçleri laktik asidoz, oligüri, ani şuur bulanıklığı vb).

b) Hipotansiyon: Kan basıncının 90 mmHg'nin altına inmesi veya hipotansiyon yapabilen diğer bir neden olmamasına rağmen normal kan basıncının 40 mmHg'dan daha fazla düşüş göstermesidir.

c) Organ-sistem disfonksiyonu bulguları gelişmesi.

**SEPTİK ŞOK:** Sepsisli hastada yeterli sıvı replasmanına rağmen kan basıncının 90 mmHg'nin altına inmesi veya bazal kan değerine göre 40 mmHg'dan fazla düşüş bulunması durumudur. Kan basıncı düşüklüğü doku perfüzyon bozukluk bulguları ile birlikte olabilir.

**MODS (Multiple organ dysfunction syndrome):** Organ fonksiyonlarında bozulmanın başgöstermesidir. Henüz tam yetmezlik oluşmamıştır. MODS'ta destek tedavi yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir. Bu durum çoğu organ sistem

yetmezliği tablosu ile sonuçlanabilir veya hasta tedavi ile düzelebilir. MODS'un iki tipi tanımlanmıştır:

a- Primer MODS: Direkt olarak organa olan yaralanma sonucu o organda fonksiyon bozukluğu gelişir. Örneğin toraks travmasına bağlı solunum bozukluğu gelişmesi.

b- Sekonder MODS: SIRS gelişen bir olguda ortaya çıkan organ-sistem fonksiyonu bozukluğudur.

## SEPSİSTE NUTRİSYONEL DESTEK

Sepsiste nöroendokrin sistemin uyarılması ve bunun sonucu salınan katabolik hormonlar (katakolaminler, kortizol, glukagon vb) nedeniyle hipermetabolizma ve katabolizma meydana gelir (2, 14, 22). Oluşan bu hipermetabolizmadan yalnızca bu hormonlar sorumlu değildir. Bu hormon salgısındaki artışla birlikte bazı mediatörlerin (prostaglandinler, sitokinler vb) ortaya çıkmasının metabolik değişikliklerde önemli payı vardır. Özellikle sitokinlerin (TNF, İL 1, 2, 6 vb) katabolizma gelişmesinde önemli katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar vardır (2, 14, 15, 22). Sepsiste varolan enfeksiyon nöroendokrin sistemi ve sitokinleri sürekli ve yüksek düzeyde uyararak önemli metabolik değişikliklere yol açar. Öncelikle organizmanın bazal enerji gereksinimi ve oksijen tüketimi artar (2, 7, 14, 22). Enerji gereksiniminin politravmalı ve genel peritonitlerde % 30-50; geniş yanıkta (>% 50) % 100 oranında arttığı saptanmıştır (2, 22). Bunun yanı sıra glikoz, protein ve yağ metabolizmasında da önemli değişiklikler yaşanır. En önemli metabolik bozukluk artan enerji gereksiniminin yanı sıra bazı dokuların (beyin, sürrenal, miyokard, eritrosit, makrofaj, fibroblast vb) enerji kaynağı olarak glikoz kullanması glikoza olan talebi artırır. Vücut glikoz ve glukojen depoları (ortalama 350-500 g) bu ihtiyacı ancak bir gün karşılayabilir. Organizma glikoz gereksinimini kas proteini yıkımı sonucu elde edilen aminoasitlerden (alanin gibi) karaciğerde glikoneogenez yolu ile glikoz üreterek karşılamaya çalışır (2, 14, 22). Bu çok yıkıcı bir süreçtir. Şiddetli bir strese günde 200-250 g kas proteini, diğer bir deyişle 750-1000 g yaş kas kitlesi yıkılır ve bunun sonucu idrarla 30-40 g/gün azot atılışı olur (22). Bu akut protein yıkımı önlenemeyen olgularda çoğul sistem-organ yetmezliği gelişme riskinin arttığı ve bunun da mortaliteyi yükselttiği ileri sürülmüştür (7). Sepsiste kas proteini yıkımından asıl sorumlu glukokortikoidler gibi görünüyorsa da TNF'in de önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir (15).

Ağır katabolizmanın geliştiği sepsisli hastalarda damar yolundan dallı zincirli aminoasitlerden (BCAA) zengin proteinli sıvılar verilmesinin (10) veya erkenden enteral yolla nutrisyonel desteğe başlanılmasının (17) hipermetabolizmayı azaltabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle sepsisli olgularda dolaşım hemodinamiği sağlandıktan sonra nutrisyonel desteğe başlanması tavsiye edilmektedir.

Hastanın enteral beslenmesini engelleyen bir neden yoksa destek bu yolla verilmelidir. Enteral yolla yeteri kadar destek sağlanamazsa parenteral yolla ilaveler yapılmalıdır.

Sepsisli hastalarda günlük enerjinin 30-35 kcal/kg/gün şeklinde ayarlanması yeterlidir (2, 22). Bu enerjinin en az yarısı glikoz olarak verilmelidir. Eğer hastada solunum yetmezliği bulguları varsa günlük enerji gereksiniminin karşılanmasında lipidlere ağırlık verilmelidir.

Sepsislide günlük protein gereksinimi 2-2.5 g/kg/gün şeklinde karşılanmalıdır (2, 22). bazı araştırmacılar (6, 7, 8) % 40-45'i BCAA'lerden oluşan sıvılarla yapılan

desteğın daha yararlı olduğunu belirtmektedirler. Dalı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) üç önemli yararı vardır:

1- Bunlar iskelet kasında metabolize olurlar ve karaciğere ek bir yük yüklemeyler (9).

2- Lösin kasda protein sentezini stimüle eder.

3- BCAA'ler metabolize olunca alanin ve glutamin elde edilir (21). Alaninden glukoneogenez ile glikoz yapılır; glutamin ise, barsak hücrelerinin temel enerji kaynağı olup, barsak mukoza bariyerinin güçlenmesinde ve translokasyonun önlenmesinde çok önemlidir. Bu nedenle sepsisli hastalarda glutamin esansiyel bir aminoasit sayılmaktadır.

Nutrisyonel destek mümkün oldukça enteral yolla sağlanmalıdır. Bu nazogastrik sonda, gastrostomi, jejunostomi gibi yollarla yapılabilir. Enteral yolun parenteral beslenmeye gözardı edilemeyecek önemli üstünlükleri saptanmıştır. Enteral yolun maliyeti çok ucuz, uygulamaya özgü komplikasyonları önemsiz ve azdır (11, 18). Enteral yol barsak bariyerini güçlendirerek sepsislide çok önemli olan translokasyonu önler (18, 23). Ayrıca barsağın immun fonksiyonunu düzeltir, stres ülseri profleksisi yapar, hipermetabolizmaya olan cevabı azaltır, infeksiyon kaynaklı mortalite ve morbiditeyi parenteral yola göre daha belirgin şekilde azaltır (16, 18, 23). Son zamanlarda enteral yolun bir diğeri önemli etkinliğı ortaya çıkmıştır. Ağız yolundan verilen bazı nutrisyonel elemanların (örneğin arginin, glutamin, omega-3 yağ asidi vb) organizmanın immun yanıtını güçlendirerek mortalite ve morbiditeyi azaltabildikleri anlaşılmıştır (1, 12, 13, 19). Arginin immunomodülatör etkisi en çok araştırılan elemandır. Argininin immun sisteme etkisi tam olarak bilinmemekle beraber, bu aminoasidin büyüme hormonu ve prolaktin salgısını artırarak immun stimülatör etki yaptığı anlaşılmıştır (1, 12, 19). Arginin ayrıca T-lenfositlerinin proliferasyonunu artırır, linfokin üretimini stimüle eder. Naturel killer hücre fonksiyonu ve T-cell görevi için gereklidir (1, 13, 19). Arginin+RNA+omega-3 yağ asidinden oluşan enteral preparatın (impact) ağır ameliyat sonrası morbiditeyi standart oral diyet alanlara göre önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (12). Ayrıca kanserli hastaların ameliyatından sonra erkenden "impact" verilenlerde TNF $\alpha$  ve İL 6 sekresyonunun belirgin derecede azaldığı ve bu nedenle hastaların hızla iyileştikleri ileri sürülmüştür (20). Arginin damar yolu ile verildiğinde bu immunomodülatör etkinin saptanamadığı da bildirilmiştir (12).

Glutamin bir diğeri önemli immunomodülatör aminoasittir. Glutamin, lenfosit ve makrofaj gibi hücresele immünitede önemli olan iki elemanın fonksiyonu için gereklidir. Lenfositlerin diferansiyasyonu ve immunoglobülin üretimi, makrofajların fagositik, pinositik fonksiyonu ve interlökin üretimi için glutaminin gerekli olduğu anlaşılmıştır (1).

#### KAYNAKLAR

- 1- Ardawl M S: The role of arginine and glutamine as nutritive modulators of the immun system, *15. ESPEN Congress*, Abst. Book 136, Budapest (1993).
- 2- Baue A E: Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure, *Surg Clin North Am* 71: 549 (1991).
- 3- Bone R C: Why new definitions of sepsis and organ failure are needed, *Am J Med* 95: 348 (1993).
- 4- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Chest* 101: 1644 (1992).

- 5- Bone R C, Sprung C L, Sibbald W J: Definitions for sepsis and organ failure, *Crit Care Med* 20: 724 (1992).
- 6- Bower R H, Muggia-Sullam M, Vallgren S et al: Branched chain aminoacide-enriched solutions in the septic patients. A randomized, prospective trial, *Ann Surg* 203: 13 (1986).
- 7- Cerra F B: Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support, *Surgery* 101: 1 (1987).
- 8- Cerra F B, Hirsch J, Mullen K et al: The effect of stress level aminoacide formula and nitrogen dose on nitrogen retention in traumatic and septic stress, *Ann Surg* 205: 282 (1987).
- 9- Cerra F B, Upson D, Angelico R et al: Branched chains support postoperative protein synthesis, *Surgery* 92: 192 (1982).
- 10- Chiarla C, Siegel J H, Kidd S et al: Inhibition of post-traumatic septic proteolysis and ureagenesis and stimulation of hepatic acute-phase protein production by branched-chain amino acide TPN, *J Trauma* 28: 1145 (1988).
- 11- Daly J M, Bonau R, Stoffberg P et al: Immediate postoperative jejunostomy feeding, *Am J Surg* 154: 198 (1987).
- 12- Daly J M, Lieberman M D, Godfine J et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acides in patients after operations, *Surgery* 112: 56 (1992).
- 13- Daly J M, Reynolds J, Thom A et al: Immun and metabolic effects of arginine in the surgical patients, *Ann Surg* 208: 512 (1988).
- 14- Douglas R G, Shaw J H: Metabolic response to sepsis and trauma, *Br J Surg* 76: 115 (1989).
- 15- Fischer J F, Haszelgren P O: Cytokines and glucocorticoides in the regulation of the hepatoskeletal muscle axis in sepsis, *Am J Surg* 161: 266 (1991).
- 16- Kudsk K A, Croce M A, Fabian T C et al: Enteral versus parenteral feeding, *Surgery* 215: 503 (1992).
- 17- Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L et al: Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding, *Ann Surg* 200: 297 (1984).
- 18- Resnick D: Immediately postoperative enteral nutrition, *Problems in Surgery* 8: 32 (1991).
- 19- Reynolds J V, Daly Y M, Zhang S et al: Immunomodulatory mechanism of arginine, *Surgery* 104: 141 (1988).
- 20- Senkal M, Keman M, Homann H H et al: Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet arginine, RNA, Omega -3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer, *Eur J Surg* 161: 115 (1995).
- 21- Skeie B, Kvetan V, Gill J M et al: Branched chain aminoacide. Their metabolism and clinical utility, *Crit Care Med* 18: 549 (1990).
- 22- Van Way C W: Nutritional support in the injured patient, *Surg Clin North Am* 71: 537 (1991).
- 23- Wilmore D W, Smith R J, Sawyer O et al: The gut. A central organ after surgical stress, *Surgery* 104: 917 (1988).