

SEPTİK ŞOK

Dr. Semra ÇALANGU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bir enfeksiyona bağlı olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulgularının ortaya çıkması “sepsis” olarak tanımlanır. Sepsisle birlikte doku perfüzyonunun azalması veya organ disfonksiyonunun gelişmesi halinde “ağır sepsis” deyiimi kullanılır. Ağır sepsiste hipotansiyon vardır: Sistolik kan basıncı <90 mm Hg veya başlangıca göre 40 mmHg azalmıştır; ya da ortalama arter basıncı < 70 mm Hg'dır. Sepsise bağlı bu hipotansiyon uygun sıvı replasmanına rağmen düzeltilemezse “septik şok” aşamasına ulaşılmıştır. Septik şok, serum laktat düzeyinin artması, oligüri, bilinç bulanıklığı doku perfüzyonunun azaldığını gösteren bulgulardır.

Ağır sepsiste ve septik şokta mortalite çok yüksektir. Sepsisli hastaların yaklaşık yarısında septik şok gelişir; septik şok gelişenlerin de yaklaşık yarısı kaybedilir. Erken tanı ve erken destek tedavisi ile mortaliteyi azaltmak, ancak erken “farkındalık” ile mümkün olabilir. Bu amaçla 2004 yılında bir araya gelen bir uzmanlar grubu Surviving Sepsis Campaign (SSC) adını verdikleri uluslararası bir girişimin öncüsü olmuştur. Böylece tanımlar ve tedavi kuralları yönünden uluslararası bir dil birliği oluşturulmuştur. Grubun belirlediği son SSC kılavuzu 2008 yılında yayınlanmıştır (1). Bu kılavuzun ana başlıkları şöyle özetlenebilir:

1- İlk 6 saat içinde erken resusitasyon

- ✓ Hipotansiyon varsa veya serum laktat düzeyi > 4 mmol/L ise hemen resusitasyona başlayın. Hastayı yoğun bakım birimine nakledin, ama nakil sağlanıncaya dek resusitasyonu geciktirmeyin.
- ✓ Resusitasyonun hedefleri şunlar olmalıdır:
 - SVB 8-12 mm Hg
 - Ortalama arter basıncı >65 mm Hg
 - Saatlik idrar çıkışı > 0.5 ml/kg
 - Santral venöz oksijen saturasyonu > %70 veya mikst venöz oksijen saturasyonu > % 65
- ✓ Bu venöz oksijen saturasyonuna ulaşamıyorsanız sıvı miktarını arttırabilirsiniz; hematokrit düşüğe eritrosit transfüzyonu yapabilirsiniz; veya dobutamin (20 µg/kg/dakika) infüzyonuna başlayabilirsiniz.

2- Tanı

- ✓ Antibiyotik tedavisine başlamadan önce uygun kültür örneklerini alın: En az iki kan kültürü alınmalı, bunlardan en az biri periferik venden olmalıdır. Damar içinde 48 saatten fazla kalmış kateterlerden de kültür için kan örneği alın. Kan kültürü dışında gerekli gördüğünüz tüm örnekleri (idrar, balgam, cerahat, trakeal aspirat vb) alıp mikrobiyolojik incelemeye gönderin.
- ✓ İnfeksiyon odağını saptayabilmek için, hastanın durumu elverdiği ölçüde, görüntüleme yöntemlerini (USG, eko, BT vb) kullanın.

3- Antibiyotik tedavisi

Sepsiste ve septik şokta, erken başlanmış ve doğru seçilmiş antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. Etkili antibiyotik tedavisine ilk saat içinde başlanan septik şok vakalarında hayatta kalma olasılığı % 79 iken tedavinin 5-6 saat gecikmesi ile bu oran % 42, 9-12 saat gecikmesi ile % 25'e düşmektedir (2). Ampirik antibiyotik tedavisini seçerken olası patojenler göz önüne alınmalıdır. Örneğin hastanın son zamanlarda kullanmış olduğu antibiyotiklere direnç gelişmiş olabileceği düşünülmeli ve farklı antibiyotik sınıfları tercih edilmelidir. MRSA, Candida gibi dirençli patojenlere bağlı bir enfeksiyon düşünülüyorsa, başlangıç tedavisine bunlara yönelik ilaçlar dahil edilmeli ve kültür sonuçları alınıncaya kadar devam edilmelidir. Kültürler, çeşitli nedenlerle negatif kalabilir. Bu durumda klinik bulgulardaki değişimler yol gösterici olmalıdır. Prokalsitonin, CRP gibi yardımcı laboratuvar belirteçlerinin ağır sepsis ve septik şok vakalarında tanı değeri düşüktür; ancak antimikrobik tedaviye yanıtın izlenmesinde işe yarayabilir.

Septik şoktaki hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bozuk olması beklenen bir durumdur. Bu nedenle antibiyotik dozunu ayarlamak gerekir. Fakat ilk yükleme dozu mutlaka tam olarak verilmelidir. Şoktaki hastada hemodinamik durumu izlemek amacıyla birden çok damar yolunun bulunması kaçınılmazdır. Bunlardan birini sadece antibiyotik tedavisine ayırmamak için, infüzyon yerine bolus şeklinde uygulanan antibiyotiklerin seçilmesi de pratik bir yaklaşımdır.

Antibiyotiğin duyarlık testine göre seçilmiş olması mutlaka klinik olarak da etkili olacağı anlamına gelmez. İnfeksiyon etkeninin bir antibiyotiğe duyarlı olması yanında o antibiyotikle “karşılaşması” ve karşılaştığı ortamdaki antibiyotik miktarının o etkeni “öldürecek düzeyde” olması gerekir. Örneğin bir menenjit vakasında seçilecek antibiyotiğin kan-BOS bariyerini yeterli düzeyde aşması şarttır. Antibiyotik seçerken hastaya ilişkin konak faktörleri (enfeksiyon odağı, nötropeni, eşlik eden hastalık vb.) yanında antibiyotiğin farmakokinetik (emilim, dağılım, atılım) ve farmakodinamik (antimikrobik etki şekli, bakteriyostatik veya bakterisid etki) özelliklerini de dikkate almak gerekir. Hastada ödem, obesite, asit, sıvı replasmanı gibi faktörler dağılım hacmini değiştireceği için serum antibiyotik düzeyi istenen hedeflerden daha düşük kalabilir. Buna karşılık serum albumin düzeyinin düşüklüğü serbest ilaç miktarının artmasına yol açar. Nekrotik dokulara ve apse kavitesine antibiyotiğin penetre olması çok zor olduğundan apse drenajı ve doku debridmanı şarttır. Boşaltılmayan apsenin tedavisinde vankomisin, aminoglikozid gibi antibiyotikler denatüre olduklarından hiç işe yaramazlar.

- ✓ Ağır sepsis ve/veya septik şok tanısı koyar koymaz ilk 1 saat içinde antibiyotik tedavisine başlayın. Seçtiğiniz antibiyotik

tikler olası patojenleri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu ve olası infeksiyon odağına iyi penetre olacak farmakokinetik/ farmakodinamik özelliklere sahip olmalıdır.

- ✓ Seçtiğiniz antibiyotik(ler)i kültür sonuçları, klinik etkinlik, toksisite, direnç gelişimi ve maliyet açılarından her gün tekrar gözden geçirin ve gerekiyorsa değiştirin. Nötropenik hastalarda ve Pseudomonas infeksiyonlarında monoterapi yerine kombine tedavi uygulayabilirsiniz. Başlangıçta kombine tedavi verdiğiniz hastalarda klinik yanıt ve duyarlık sonuçlarına göre, 3-5 gün sonra spektrumu daraltabilirsiniz.
- ✓ Antibiyotik tedavisinin süresi 7-10 gündür. İnfeksiyon odağı drene edilemezse, hastada bir bağışıklık kusuru varsa veya klinik yanıt yavaş ise süre uzatılabilir. Tersine, şok sebebinin sepsis (infeksiyon) olmadığı anlaşılırsa antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

4- Odağın saptanması ve kontrolü

İnfeksiyonun anatomik lokalizasyonu hızla, mümkünse ilk 6 saat içinde saptanmalıdır.

İnfeksiyon odağını ortadan kaldırmak veya kontrol altına almak için gerekli işlemler (apse drenajı, doku debridmanı, kateter çekilmesi vb.) zaman kaybetmeden yapılmalıdır. Bir istisna olarak infekte pankreas nekrozunda cerrahi girişimi ertelemek daha uygundur.

5- Sıvı tedavisi

Amaç, santral vanöz basıncı (SVB) 8 mm Hg (mekanik ventilasyon uygulanıyorsa 12 mm Hg) üzerine çıkarmaktır. Bunun için kristalloid veya kolloid çözeltileri kullanın.

30 dakika içinde 1000 ml kristalloid veya 300-500 ml kolloid çözeltisi verin. Doku perfüzyonu azalmışsa daha kısa sürede daha fazla miktarda sıvı vermek gerekebilir.

Hemodinamik düzelme sağlanamaz, buna karşılık kardiyak doluş basıncı artarsa sıvı miktarı azaltılmalı ve infüzyon hızı yavaşlatılmalıdır.

6- Vazopressörler

- ✓ Amaç, ortalama arter basıncını 65 mm Hg veya üzerine çıkarmaktır. İlk seçilecek vazopressörler santral yoldan uygulanmak üzere norepinefrin veya dopamindir.
- ✓ Epinefrin ve fenilefrin septik şokta ilk seçenekler değildir. Ancak norepinefrin veya dopamine iyi yanıt alınamayan, kan basıncı yükseltilemeyen vakalarda epinefrin bir seçenek olabilir.
- ✓ Böbreği korumak amacıyla dopamin dozunu düşürmeyin.
- ✓ Vazopressör tedavi gerektiren hastalarda, ilk fırsatta bir arter kateteri yerleştirin.

7- İnotropik tedavi

- ✓ Kardiyak doluş basıncı yükseldiği halde kardiyak debinin düşük kaldığı myokard fonksiyonu bozulmuş hastalarda dobutamin kullanın. Kardiyak indeksi normal düzeylerin üzerine çıkarmayın.

8- Steroid tedavisi

Sepsis patogenezinde pro- ve antiinflamatuvar akış süreçleri arasındaki dengesizliğin geri-dönüşümsüz bir sürece ve hastanın ölümüne yol açtığına anlaşılması ile septik şok tedavisinde özellikle iki ajanın yarar-zarar dengesini araştıran çalışmalar güncelliğini korumaktadır: Düşük doz kortikosteroid ve aktive

protein C. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisinin yarardan çok zarar getirdiği kanıtlanmıştır. Buna karşılık düşük doz kortikosteroid tedavisinin yararlı olduğunu düşündürülen çalışmalar vardır (3). Son SSC kılavuzu, hidrokortizon tedavisinin, sadece sıvı tedavisine yeterli yanıt alınamayan ve vazopressör tedavi gerektiren erişkin septik şok vakalarında kullanılmasını önermektedir.

- ✓ Uygun sıvı tedavisine ve vazopressörlere rağmen hipotansiyonun giderilemediği septik şok vakalarında intravenöz hidrokortizon kullanılabilir. Bunun için ACTH stimülasyon testi gerekmez ve önerilmez. Hidrokortizon, deksametazondan daha etkilidir. Eğer hidrokortizon yerine mineralokortikoid etkisi zayıf bir seçenek kullanılıyorsa fludrokortizon tedaviye eklenebilir. Vazopressör tedaviye artık gerek kalmadığında, steroid tedavisi de azaltılarak kesilebilir.
- ✓ Hidrokortizon dozu, günde 300 mg'ı aşmamalıdır.
- ✓ Sepsis tedavisinde kortikosteroidlerin yeri yoktur. Hasta septik şokta değilse veya altta yatan ve steroid tedavisi gerektiren bir hastalığı yoksa kortikosteroid kullanmayınız.

9- Rekombinan "human" aktive protein C (rhAPC)

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık bir süreçtir. İnflamatuvar sitokinlerin salınımı ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile başlayan bu süreç, antiinflamatuvar ve antikoagulan yanıtlar ile dengelenmeye çalışılır. Bu karmaşık süreç endotel hasarı, kapiller geçirgenliğin artması, mikrovasküler tromboz, doku iskemisi ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Antimikrobik ve aktive protein C tedavisi dışındaki tüm tedaviler hemodinamik destek tedavisi niteliğindedir.

Sepsis patogenezinin ana noktalarından birisi, koagülasyon kaskadının aşırı aktivasyonuna karşılık fibrinoliz sürecinin bunu karşılamakta yetersiz kalmasıdır. Buna bağlı olarak mikrotrombuslar oluşur, doku ve organ perfüzyonu bozulur. Protein C antikoagulan yolu, mikrovasküler trombozun önemli bir denetleyicisidir. İnfeksiyon sonucu monositlerin, makrofajların ve endotel hücrelerinin toksinlerle ve konak inflamatuvar araçları ile uyarılması, doku faktörlerinin üretilmesini ve serbest kalmalarını sağlar. Doku faktörü, endotel hücresi yüzeyindeki trombomodulini bağlayan trombin üretimini uyarır. Trombin-trombomodulin kompleksi endojen bir antikoagulan olan protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC) protein S'ye bağlanarak daha fazla trombin oluşumunu önlemek üzere faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eder. APC ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörünü inaktive ederek fibrinolizi de uyarır.

Endojen protein C ve APC azalması ile sepsiste prognozun kötüleşmesi arasında bir ilişki olduğunun gösterilmesinden sonra, bu hastaların tedavisinde kullanılmak üzere rekombinan insan APC (rhAPC) geliştirilmiştir.

- ✓ Ölüm riski yüksek (APACHE II > 25 veya çoklu organ yetmezliği) olan sepsis vakalarında, bir kontrindikasyon yoksa, rhAPC uygulanması düşünülebilir.
- ✓ Ağır sepsis vakalarında ve ölüm riski düşük (APACHE II < 25 veya tek organ yetmezliği) olan durumlarda kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak, septik şok tedavisinde antibiyotik ve destek tedavisi yanında düşük doz kortikosteroid ve rhAPC ek tedaviler olarak düşünülmelidir. Son çalışmalar her ikisinin de morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkisini desteklemektedir. Ancak, her ikisinin de istenmeyen etkileri de vardır ve

bu tedaviler iyi seçilmiş vakalara uygulanmalıdır. Bugün için uygun vakalar, sıvı tedavisine iyi yanıt alınamayan ve vazopresör uygulanan septik şok hastalarıdır. Tedaviye başlamak için uygun zaman ise ilk 6-24 saattir. Bu tedavilerin uygulandığı hastalar, özellikle süperinfeksiyon ve kanama yönünden çok dikkatli izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36: 296-327
2. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. Clin Chest Med 2008;29:677-687
3. Colin G, Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. Clin Chest Med 2008; 29: 705-712