

ÇOKLU-ORGAN FONKSİYON BOZUKLUĞU VE YETMEZLİĞİ

Çoklu-organ yetmezliği (ÇOY), bazı organlarda hipoksemi, travma, sepsis ya da şok gibi bir veya birden fazla fizyolojik sorunun sonucu olarak ortaya çıkan ikinci derece akut (subakut) fonksiyon bozukluklarını tanımlamakta herhalde en sıklıkla kullanılan terimdir. Fakat fonksiyon bozukluğu organın bütününden ziyade bir bölümünde olabileceği için, çoklu-organ fonksiyon bozukluğu sendromu (ÇOFBS) belki de en doğru terimdir ve organdaki fonksiyon bozukluğunun ani olarak başlayan bir fenomenen çok devamlılık içeren bir süreç olduğunun da altını çizer. Organ sistemi görüntüleme ve destekte kaydedilen gelişmeler, ciddi rahatsızlıkları olan hastaların uzun süre hayatta kalmalarına olanak vermiş, dolayısıyla bu yeni sendromu yaratmıştır.

Organ fonksiyon bozukluğu, akut rahatsızlık çeken bir hastada, dışarıdan müdahale olmaksızın homeostasinin sağlanamamasına sebep olacak kadar organ fonksiyon bozukluğu bulunması olarak tanımlanabilir. Organ fonksiyon bozukluğu/yetmezliği, daha önceden ortaya çıkan yaralanmalar nedeniyle görece olarak uzun süreli (günler veya haftalar) bir rahatsızlık olabilir ve hasta fonksiyon bozuklukları giderilinceye kadar yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) organ destekleyici tedaviye bağlı kalabilir. Buna alternatif olarak, çözüm bulunamayan hipoksemi, hipotansiyon ya da düşük kalp verimi durumunda organ yetmezliği hızla ölüme yol açabilir. ÇOFBS, cerrahi YBÜ'de bulunan hastalar arasında başlıca ölüm sebebidir.

Bu bölüm, ÇOFBS patojenlerini ve bu hasta grubunu yönetmede tedaviye yönelik yaklaşımları tanımlamayı amaçlamaktadır. Okuyucuya bu bölümü okumadan

önce akut dolaşım yetmezliği patofizyolojisi (Bölüm 7), sıvı replasman stratejileri (Bölüm 8) ve akut dolaşım yetmezliğinde inotropik destek (Bölüm 9) hakkında bilgi sahibi olması önerilmektedir.

Sistemleri Değerlendirmek

ÇOFBS'nin sonuçları, hem temel hastalık sürecine, hem de organ fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan fizyolojik rahatsızlığın şiddetine bağlıdır. Yoğun bakım organ destekleyici yönetim, ya hastalığın iyileşmesiyle, ya da sadece ölüm sürecinin uzatılmasıyla sonuçlanır. Sonuçtaki bu belirsizliğe yönelik yaklaşımlardan biri, klinik yargıyı hastalığın olası sonucuna yönelik nesnel varsayımlarla tamamlamaktır; böylece YBÜ'deki hastalık değerlendirme sistemlerinde gelişme kaydedilir. Kısaca fizyolojik rahatsızlık ölçülür ve buna ek olarak en çok kullanılan APACHE II değeri (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Değeri) ve onu izleyen APACHE III durumunda yaş ile daha önceden var olan hastalık göz önüne alınır. Diğer değerlendirme sistemleri, örneğin SAFD (Sadeleştirilmiş Akut Fizyolojik Değer) ve Yaşam Tahmin Modeli, tahminlerinde yalnızca fizyolojik rahatsızlığı temel alırken; APACHE II ve III sistemlerinde, son tahminleri yapabilmek için değere bağlı bir teşhis gerekmektedir. Organ fonksiyon bozukluğunun kapsamını değerlendirmek, klinik uygulamada daha az yerleşmiştir. Fakat çeşitli organ yetmezliği değerlendirme sistemleri olmasına rağmen hiçbirisi tek başına kabul görmemektedir. Tabii ki bu sistem ilk insültan sonuç çıkarılmaya yarayan bir araç olarak değil, süreklilik temelinde tanımlayıcı olarak düşünülmelidir.

Organ sistemi yetmezliğinin ilerlemesinde bir takım risk faktörleri saptanmıştır: Sepsis şoktu olan hastalar ya da kalp fonksiyonları duranlar, ileri yaştaki hastalar (65 yaş ve üzeri) ve varolan kronik bir hastalık. 72 saatten fazla süreyle üç ya da daha fazla organ sistemi yetmezliği durumunda ÇOFBS'de %98'lik bir ölüm oranı rapor edilmiştir.

Fakat bu, genel kabul görmeme olasılığı olan organ yetmezliği tanımlarına dayanmaktadır. (bkz. Tablo 10.1) Bununla birlikte, ÇOFBS'deki sonucun hem yetersiz organ sistemi sayısı, hem de organ sistemi yetmezliğinin süresi tarafından belirlendiği anlaşılmıştır.

Tablo 10.1 Farklı organ sistemi yetmezliği (OSY) tanımları

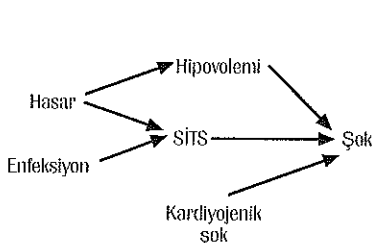
Eğer hastada 24 saatlik süre boyunca aşağıdakilerin bir ya da birden fazlası bulunuyorsa (diğer değerler göz önüne alınmadan), o gün OSY vardır.

- | | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | Kardiyovasküler yetmezlik (aşağıdakilerin bir ya da birden fazlası halinde) |
| A | Kalp atış hızı ≥ 54 /dk. |
| B | Ana arter kan basıncı ≥ 49 mmHg |
| C | Ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon durumu |
| D | PaCO ₂ ≥ 49 mmHg iken serum pH ≥ 7.24 |
| II | Respiratuar yetmezlik (aşağıdakilerin bir ya da birden fazlası halinde) |
| A | Respiratuar hız ≥ 5 /dk. ya da ≥ 49 /dk. |
| B | PaCO ₂ ≥ 50 mmHg |
| C | AaDO ₂ ≥ 350 mmHg: AaDO ₂ = 713 FiO ₂ - PaCO ₂ - PaO ₂ |
| D | OSY'nin dördüncü gününde ventilatöre bağlı olma (OSY'nin başlangıçtaki 72 saatinde geçerli değildir) |
| III | Renal yetmezlik (aşağıdakilerin bir ya da birden fazlası halinde) |
| A | İdrar üretimi ≥ 479 ml/24 sa. Ya da ≥ 159 ml/8 sa. |
| B | Serum BUN ≥ 100 mg/100 ml |
| C | Serum kreatinin ≥ 3.5 mg/100 ml |
| IV | Hematolojik yetmezlik (aşağıdakilerin bir ya da birden fazlası halinde) |
| A | WBC ≥ 1000 /mm ³ (1×10^9 /l) |
| B | Trombositler $\geq 20\,000$ /mm ³ (20×10^9 /l) |
| C | Hematokrit $\geq \%20$ |
| V | Nörolojik yetmezlik |
| | Glasgow koma değeri ≥ 6 (gün içinde herhangi bir noktada yatışmanın olmaması durumunda) |
| VI | Karaciğer yetmezliği |
| A | Protrombin zamanı > 4 saniye kontrol dışı (sistemik antikoagülasyon yokluğunda) |
| B | Bilirubin $> \%6$ mg |

Kaynak: Knaus W. A., Wagner D. P. Multiple Systems Organ Failure: Epidemiology and Prognosis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 221.

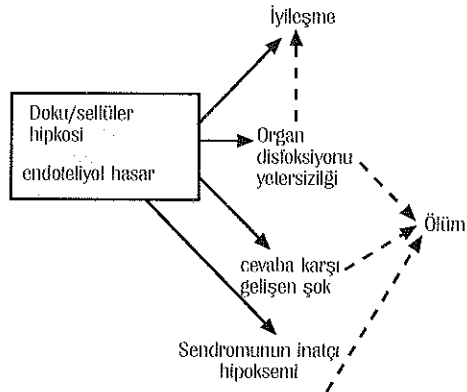
Etiyoloji/Patojeni

Görülen o ki, ÇOFBS'nin evrimleşme kalıbı başlangıçtaki insulttan bağımsızdır. Bütün organ sistemleri zorunlu olarak tehlikede olmadığı gibi, fonksiyon bozukluğu olan organlar için fizyolojik düzenliliğin büyüklüğü değişkendir. Bunu yanı sıra, sepsis olan bir hastada yetişkin respiratuar güçlük sendromu (YRGS) ya da ÇOFBS görülürken, aynı Sorunu aynı seyri izleyerek yaşadığı anlaşılan bir diğer hastanın hayatını tehdit eden hiçbir gelişme yaşamamış olusunu açıklamak da zordur. Çeşitli raporların 'kontrolsüz' sepsis ve uzak organ fonksiyonu bozukluğu ilişkisi üzerinde durma-sına rağmen bugün enfeksiyonun ÇOFBS'nin ilerlemesindeki temel faktörlerden yalnızca biri olduğu ortadadır. ÇOFBS vakalarında ortak bir faktör, şiddetli hipoksemi, global dolaşım yetmezliği ya da bölgesel hipoperfüzyon nedeniyle doku hipoksemisidir. Genel olarak şiddetli travmayı ya da artan enerji gerekliliklerinin /hipermetabolizmanın kardiyorespiratuar yetersizliğinin etkilerini şiddetlendirebileceği büyük operasyonu takip eder. Aynı zamanda ÇOFBS sıklıkla, örneğin abdominal visküsteki bir pnömoni ya da yırtık nedeniyle kontrol edilemeyen sepsis, pankreatitis ya da herhangi bir nedenden kaynaklanan şok gibi çeşitli ciddi hastalıklarla ilişkilidir. (Şekil 10.1)

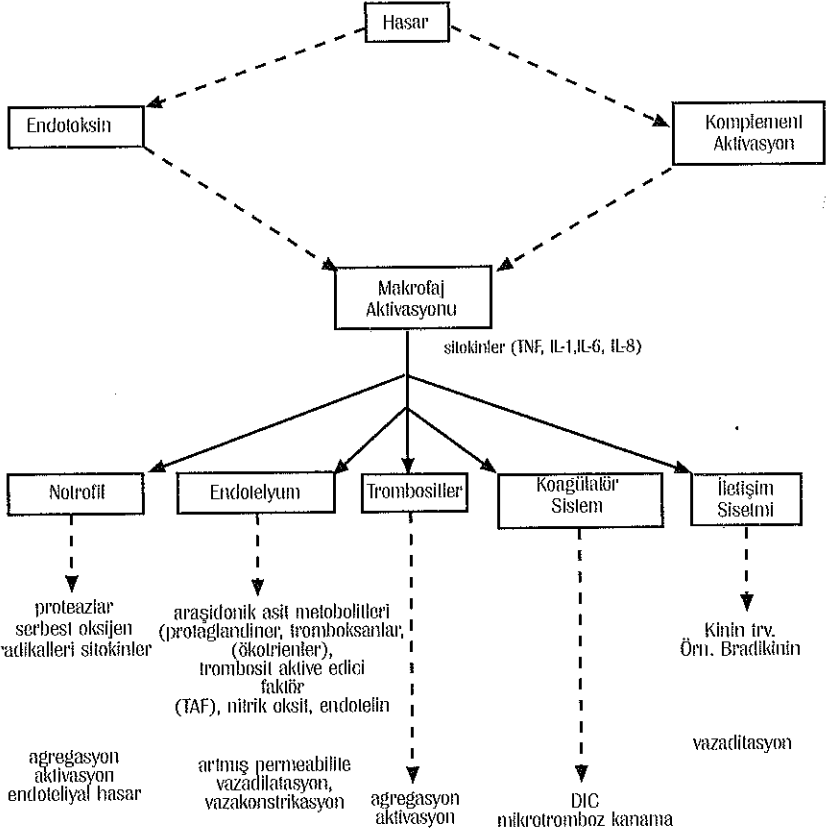


ÇOFBS'nin patojenisi içine alınabilecek bir faktör, bağırsak mukozal iskemidir. Bağırsak, splanknik dolaşım ve kısmi iskemi nedeniyle verimsiz perfüzyona oldukça duyarlıdır. Bu, artan mukozal geçirgenliğe ve organizmaların mide-bağırsak bölgesi lümeninden kapı toplardamarına ve lenf dolaşımına geçişlerine neden olabilir. Endotoksinin kapı toplardamar sistemine geçişi, karaciğer makrofağlarının aktivasyonu ve sistemik bakteremi/endotoksemi, sistemik inflamatuvar tepkiyi başlatmak üzere bir araya gelir.

Genel olarak organ hasarının, ya sitokinterin ya da karaciğerdeki (endotoksin geçişi tarafından uyarılan) Kupffer hücrelerinden ya da diğer doku makrofağlarından ve tek hücrelilerinden gelen inflamatuvar araçların salınmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar tepkinin sistemik yayılması yoluyla hızlandığı düşünülmektedir. Bunun nedenle sistemik inflamatuvar tepki sendromu (SİTS), organ fonksiyon bozukluğunun patojenik mekanizmasıdır ve hastalığa yakalanmaya, ölüme ve ÇOFBS ile ilişkilendirilen hasara katkısı olan büyük bir faktördür. Doku hasarı, SİTS ve ÇOFBS gelişimi arasındaki inflamatuvar araçlar dizisi ana hallarıyla Şekil 10.2'de gösterilmektedir.



Şekil 10.2 Çoklu Organ Fonksiyon Bozukluğu Sendromu'nun (ÇOFBS) GELİŞME yolları



Şekil 10.2 SİTS'de doku hasarı ve hücre tepkisi ve son-organ yetmezliği arasındaki inflamatuvar araçlar dizisi.

Aracılar, başka ürünlerin (proteolitik enzimler, reaktif oksijen türleri, diğer sitokinler ve araçlar) salınmasıyla ve vasküler endotelial hasarla çeşitli vasküler tabakalardaki nötrofil ayrışmada katılır. Bu önemlidir, çünkü endotelium normal koşullarda nitrik oksit, endotelin, prostasiklin ve anjiyotensin gibi mikrovasküler kan basıncını düzenleyen ve doku oksijenasyonunu sağlayan maddeler üretir. İnflamatuvar araçlar aynı zamanda hücre içi oksijen kullanımını da bozabilir.

Geniş ölçekte bakıldığında bu inflamatuvar sürecinin etkileri, bir hipermetabolizma, hiperdinamik dolaşım, genel vazodilatasyon, kılcal sızıntı, yerel damar daralması, zayıf oksijen kullanımı ve sonuç olarak

kandan düşük seviyede oksijen çekilmesi durumudur. Ve neticede metabolizma ihtiyaçlarına göre dokularda oksijen dağıtımını yetersizliği, organ sistemlerinde önce işlevsel, daha sonra yapısal bozukluklara neden olur.

Tekli Organ Fonksiyon Bozukluğu

Birbiriyle bağlantılı organlardaki seri yetmezlik, saatler ya da günler ilerledikçe oluşabilir; organ fonksiyon bozukluğunun biçimi, uygun durumda bulunan insufların ve daha önce varolan hastalıkların doğasına bağlı olarak çeşitlilik gösterir. (Tekil organ fonksiyon bozukluğunun daha ayrıntılı tanımları için bkz. Bölüm 1, 3, 5, 6 ve 7.)

Akciğer Fonksiyon Bozukluğu

Bu fonksiyon bozukluğu, sepsisi veya başka hasarları takiben oldukça sık ortaya çıkan akut akciğer zedelenmesini (AAZ) (PaO₂/FiO₂£300 mmHg) ya da yetişkin respiratuar güçlük sendromunu (YRGS) (PaO₂/FiO₂£200 mmHg) hafifletecek kadar iyi huylu olabilir. AAZ ve YRGS, akciğerde kılcal sızıntıdan, alveolar ödemden ve daha sonra bunun hücrelere nüfuz etmesinden kaynaklanan hipoksemi ile tanımlanır. Hipoksemi giderilmediğinde doğrudan diğer organlarda yetmezliğe neden olurken; YRGS'li akciğer, ÇOFBS sürecine yakıt sağlayan daha başka inflamatuvar araçların başlıca kaynağıdır.

Kardiyovasküler Fonksiyon Bozukluğu

Kardiyak fonksiyon bozukluğu doğrudan travmadan (miyokardiyal zedelenme) ya da endotoksin ve diğer inflamatuvar ürünler yoluyla ortaya çıkan miyokardiyal çöküntüden kaynaklanabilir. SİTS'deki merkezi olmayan dolaşım ve ÇOFBS, genel vasodilasyonla (düşük sistemik vasküler direnç) birlikte normal damar düzenleyici mekanizmaların kaybolması ve artan mikrovasküler geçirgenliğin neden olduğu hipovolemi ile tanımlanır. Bütünsel ya da bölgesel perfüzyon yetmezliği, karaciğer, böbrekler gibi uç organların yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Aynı zamanda sol karıncık yetmezliği de kılcal sızıntıyla ya da aşırı akışkan yüklenmesi ile ilişkili olan akciğer ödemiye neden olabilir ya da ağırlaştırabilir.

Renal Fonksiyon Bozukluğu

Akut renal yetmezlik sıklıkla sepsisi, SİTS'yi ya da herhangi bir sebepten kaynaklanan şoku karmaşıklarştırır. Genel renal kan akışı böbreğin oksijen gereksinimine göre yüksek olduğunda dış renal medulada bulunan tubular hücreler oksidatif metabolizmanın sınırında çalışır ve bu hücreler oksijen ve perfüzyon yetersizliğine karşı özellikle savunmasızdır. SİTS bağlamında renal yetmezliğin ilerlemesine etki edebilecek diğer faktörler arasında, önceden varolan renal hastalık, nefrotoksik ilaçlar (örneğin aminoglikositler ve NSAİD'ler), kan nakli

reaksiyonları, rabdomiyoliz ve hiperbilirubinemi gelir. Akut renal yetmezlik sıklıkla karaciğer yetmezliğini de karmaşık hale getirir. Kandaki ürenin ve kreatinin seviyesinin gittikçe artması, metabolik asidoz, hiperkalemi ve tuz ve su tutulması ile güçlenen oligüri tanısı, renal fonksiyonun bozulduğunun genellikle ilk göstergesidir. Resüsitasyonun geliştirilmiş ve günümüzde kullanılan uygulamasının, hemofiltrasyon ihtiyacını gidermeye yetecek kadar çabuk iyileşen oligürik olmayan renal yetmezlikle birlikte kısmi tubular zedelenmeye sebep olması seyrek görülen bir durum değildir.

Hepatik Fonksiyon Bozukluğu

Hepatik fonksiyondaki anomallikler, ikinci derece olmalarına ve fazla önem taşımamalarına rağmen kritik durumdaki hastalarda sıklıkla görülmektedir. YBÜ'de bulunan hastaların yaklaşık %15'inde hepatik fonksiyon bozukluğunun klinik ya da laboratuvar bulgularına rastlanmaktadır. YBÜ'deki hastada bulunan hepatik fonksiyon bozukluğunun iki temel sendromu vardır. Birincisi, sarsıntı geçirmiş hastalarda karaciğerdeki hipo-perfüzyondur; bu, artmış transaminazlar (sıklıkla aşırı yüksek düzeyde) ve koagülasyon anomallikleri ile birlikte erken hepatik parenkimal hasara neden olur. Daha sonra serum bilirubin düzeylerinde artış meydana gelir. Tam zamanında ve uygun biçimde resüsitasyon karaciğer fonksiyonunun genellikle 7-10 gün içerisinde iyileşmesini sağlar. İkinci sendromda sepsisin Kupffer hücreleri ve hepatositler üzerinde doğrudan etkisi vardır ve bu durum enzim fonksiyonunun ve safra taşınmasının bozulmasına neden olur. Karaciğer fonksiyonunun diğer göstergeleri genellikle etkilenmemesine rağmen bu kendisini belirgin hiperbilirubinemi ile belli eder. Önceden varolan karaciğer hastalığı ve halotan, parasetamol ve klorpromazin gibi hepatotoksik ilaçlar, diğer risk faktörleridir. Karaciğerin sentetik, metabolik ve bağışıklık fonksiyonlarında ilerleyen rahatsızlıklar, ÇOFBS sonuçlarına büyük bir etki yapabilir.

Gastrointestinal Fonksiyon Bozukluğu

Niceliğe dökülmesi zor bir fonksiyon bozukluğu olup, enteral nutrisyonun sarsıntısına dayanma yetersizliği, paralitik bağırsak tıkanıklığı, gastrik stres ülseri, akalküloz kolesistit ve pankreatit gibi çeşitli yaygın olarak görülen rahatsızlıkları kapsar. Splanknik iskemisi ve bunun SİTS ve ÇOFBS patojenlerindeki rolü konusuna kısaca değinilmiştir; bu, aynı zamanda stres ülserinin patojenleriyle de ilişkiye girebilir. Stres ülserinin profilaksi ve tedavisi son yıllarda büyük tartışma konusu haline gelmiştir; antasitlerin ve H2 alıcı antagonistlerin geniş çaplı kullanımı mantıksız olduğu ortaya çıkmıştır çünkü şiddetli sepsis ya da şok görülen hastalarda hipoperfüzyona bağlı gastrik ekzokrin yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Eğer gerçekten stres ülserinin belirgin bir profilaksisi gerekiyorsa, gastrik mukozaya bağlanan alüminyum hidroksit ve sülfatlanmış sakarozun bir kompleksi olan sukralfat daha mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Hematolojik Fonksiyon Bozukluğu

Koagülasyon ve kanama anormallikleri, kritik hastalarda büyük bir probleme işaret eder. (Tablo 10.2) Koagülasyon anormalliklerine katkı sağlayan faktörler çokludur ve öncelikli hastalık, hepatik kan akışının ve fonksiyonun korunması, hastaların beslenme durumu ve antibiyotik kullanımı bunlar arasında sayılabilir. Hepatik yetmezlik, K vitaminiyle bağlı pıhtılaşma faktörlerinin (II, VII, IX, X) sentezinde düşüşe, fibrinolizde yükselmeye ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Trombositopeni, sepsiste ve majör hemorajide intravasküler tüketimden kaynaklanan ve sıklıkla görülen bir özelliktir. Yayılmış intravasküler koagülasyon (YİK), şiddetli travmayı, sepsisi, şoku ve birbirine uymayan kan transfüzyonunu takip eder ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine, yani kanamaya yol açabilir. Alternatif olarak, eğer fibrinolitik etkinlik yetersizse küçük dolaşım trombi tarafından engellenebilir ve bu da hücrel iskemiyeye ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Anti-trombin III'ün tüketimi sepsiste gerçekleşir ve bu

Tablo 10.2 Kritik durumdaki hastalarda sonradan görülen hemostatik anormallikler

Konstimpitif koagülopatiler	-Yayılmış intravasküler koagülasyon (akuta karşı kronik) -Birincil fibrin(ojen)oliz
K vitamini ile ilgili koagülopatiler	-Karaciğer hastalığı -K vitamini yetersizliği
İatrojenik koagülopatiler	-Kitlesele transfüzyon sendromu -Aşırı dozda antikoagülant *Heparin *Varfarin
Trombosit anormallikleri	-Nicel Mekanik tahribat *TTP, HUS *İlaç tesirli Bağışıklık aracılığı ile *ITP *İlaç tesirli -Nitel *Üremi *İlaç tesirli

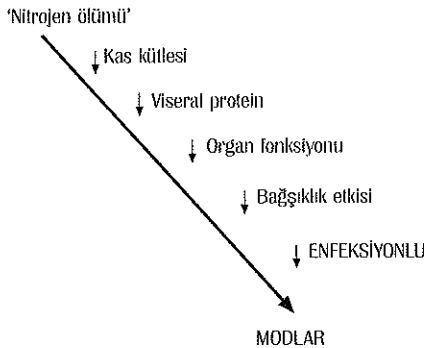
da YİK ilerlemesine yol açabilir. Anti-trombin III yönetiminin koagülasyon sisteminin etkinliğini önleyip önlemediği ve sepsis bulgularında ilerleme sağlayıp sağlamadığı üzerine denemeler yapılmaya başlamıştır. YİK özellikle akut renal yetmezlik ile ilişkilidir. Yaralı, ameliyat sonrası ve durumu kritik hastalar, farklı bir bağışıklık tepkisi verebilirler ve etiolojisi karmaşık ve büyük olasılıkla çok faktörlü olan enfeksiyona karşı düşük bir tepki geliştirebilirler (bastırılmış nötrofil anti bakteriyel etkinlik ve bastırılmış lenfosit fonksiyonu).

Metabolik Fonksiyon Bozukluğu

Majör operasyonun, travmanın ve diğer bir kritik hastalığın ardından, yüksek miktarda enerji gereksinimi (hipermetabolik durum) stresle ilişkili negatif nitrojen dengesine neden olur.

(‘nitrojen ölümü’ne sebep olan hiperkatabolizma); bu da ÇOFBS’nin oluşmasında önemli bir kofaktördür (Şekil 10.3). Genel metabolik yetmezliğin bazı örnekleri ve bunların sonuçları;

Hiperglikemiye neden olan düşük glikoz toleransını, respiratuar kaslarının fonksiyonunda bozukluğa neden olan hipofosfatemiyi, respiratuar kaslarının performansını olumsuz etkileyen ve tetaniye bağlı olan hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalkemiyi,



Şekil 10.3 Çoklu-organ fonksiyon bozukluğu sendromuna (ÇOFBS) neden olan hiperkatabolizma.

kas zayıflığı ve kalp aritmisini, metabolik asidoz /alkalozi (A tipi laktik asidoz büyük sıklıkla yetersiz doku perfüzyonundan kaynaklanır) kapsar.

Psikolojik / Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu

Şiddetli sepsisi olan hastalar, akut fonksiyonel psikozlar/depresyon ve anksiyete ile birlikte akut serebral fonksiyon rahatsızlıklarının oluşumuna yakındır. YBÜ sendromu; pek çok kritik durumda hastada görülen uyuşukluğu, birbirine karıştırmayı ve hafızasınıyonları da kapsayan davranış değişimlerini tanımlar. Metabolik rahatsızlıklar, dehidrasyon, hiponatremi ve üremi gibi hezeyanları hazırlayabilir. Komaya doğru ilerleyen düşük bir bilinç düzeyi, hepatik fonksiyon bozukluğundan (ensefalopati) ve akut hiponatremiden kaynaklanabilir. Kritik hastalık polinöropati, yakın zamanda tanımlanan bir nöropati olup, sepsis ve ÇOFBS ile birlikte gerçekleşebilir. Sonuçta meydana gelen kas güçsüzlüğü, ventilasyonun kesilmesini ve genel iyileşmeyi geciktirebilir.

Tedavi

ÇÖY gelişikten sonra aşırı derecede yüksek bir mortalite taşıdığından, ÇÖY yönetimine en doğru yaklaşım engellemek olmalıdır. Bu, risk altında bulunan hastaların (majör operasyon, travma, sepsis, vs., bir arada görülen şiddetli hastalık) saptanmasını ve organ fonksiyonuna yakın gözlem ve erken destek sağlanmasını gerektirir. Daha kesin biçimde belirlemek gerekirse yaygın hemodinamik görüntüleme kullanılan, akışkan ve vasoaktif ilaçla resüsitasyon uygulanan yüksek risk altındaki cerrahi hastaların preoperatif kardiyovasküler optimizasyonunun, perioperatif morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Majör travması olan hastalarda kırıkların erken kaynamasının YRGS oranını düşürdüğü görülürken, bir septik merkezi olan hastalarda irinin operasyonla çekilmesi ve nekrotik dokunun ortadan kaldırılması başarılı bir sonuç elde etmek için ön koşuldur. ÇOFBS patofizyolojisi çok sayıda aracıyı açık bir biçimde kapsadığından, bütün hastaların tek bir araç ya

da terapi yöntemiyle yeteri kadar tedavi edilebileceği kuşkusudur. Aksine, gelecekte büyük olasılıkla kombinasyon terapisi kullanılacaktır. Tekli sistem desteğinin prensipleri diğer bölümlerde daha ayrıntılı biçimde tartışılmaktadır.

Hemodinamik Tedavi

Tedavinin hedefleri; hipokseminin giderilmesi, hacim resüsitasyon, kardiyak ürünün (CO) (ve dolayısıyla DO₂) ve kan basıncının optimize edilmesinin üzerinde önemle durularak fizyolojinin normale döndürülmesidir. Adrenalin, öncü bir vasopresör olarak şiddetli şok geçiren hastanın kan basıncını ve CO'sunu düzenlemek için yararlıdır; ancak bulgular adrenalinin artan laktik asit üretimiyle ve splanknik iskemiyiyle ilişkisini gösterdiğinden yalnızca başlangıç resüsitasyonu için kullanılmalıdır. Noradrenalin, renal fonksiyona ve splanknik perfüzyona olumlu etkileri düşünüldüğünde hiperdinamik septik şokta yararlıdır. Kardiyak ürünü, DO₂'yi ve VO₂'yi artırmak için dobutamin kullanılır. Dopeksamin, zayıf bir inotrop olmakla birlikte, güçlü bir splanknik vasodilatördür; dopamin renal perfüzyonun onarımı için yararlıdır. Fosfodiesteraz inhibitörleri (eroksimon ve milrinon), katekolamin dozunun yükselmesine tepki vermeyen düşük CO'lu hastalarda yararlı vasodilatör ve inotropik olabilirler. Digoksinin şiddetli sepsisi ve kalp yetmezliği olan hastalarda olumlu bir inotropik etki ortaya koyduğu görülmüştür.

Doku oksijenasyonunu geliştirmek için daha az sıklıkla kullanılan diğer ajanlar, damar içine epoprostenolü (prostaglandin I₂; PGI₂) içerir. Bu, klinik uygulamadaki rolü kesin olmamakla birlikte, sepsis/ÇOFBS görülen hastalarda özellikle DO₂'deki artışa karşı oksijen alımını artırmak yoluyla olumlu etkilere sahiptir. YRGS ile ilişkili hipokseminde teneffüs edilen prostasikline verilen tepkiler çeşitlilik gösterir; örneğin, seçici akciğer vasodilasyonu için bir konsantrasyon belirlemek zordur. Fakat bu teneffüs edilen nitrik okside (NO) göre faydalı bir alternatiftir. 20 ppm'ye kadar olan konsantrasyonlarda NO akciğer arteri basıncını düşürür

ve PaO₂'yi artırır, aynı zamanda sistemik vasodilasyona neden olmaz. Her ne kadar YRGS'de gelişmiş sonuçlara ilişkin bulgular eksikse de, aşırı hipoksemisi olan tekil vakalarda NO yönetimi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ancak yönetiminde ve gözlemlenmesinde zorluklar vardır, özellikle 200 ppm üzerindeki konsantrasyonlarda sitotoksikdir ve uzun vadede toksisitesi bilinmemektedir.

Beslenme/ Metabolik Destek

Insülinin kaynağını kontrol etmeye ve yeterli kardiyorespiratuar resüsitasyonu sağlamaya ek olarak, SİTS ve ÇOFBS yönetimi beslenme/metabolik desteği de kapsar. Geçtiğimiz yirmi yılda klinik çalışmalar, erken beslenme desteğinin metabolik stres yaşayan cerrahi hastalarına akut protein malnütrisyonunu engellemek yoluyla faydalı olduğu yönünde ikna edici bulgular sağlamıştır. Hipofosfatemi ve hipokalemi gibi elektrolit rahatsızlıklar fosfat eklemek yoluyla (tuz halinde ya da 20 ml'de 40 mmol fosfat, 30 mmol potasyum ve 30 mmol sodyum içeren ve steril bir solüsyon olan Addiphos formunda), damardan verilen akışkanlara potasyum klorid ilave edilerek ya da total parenteral beslenme (TPB) yoluyla iyileştirilebilir. Etiolojisi farklı, örneğin renal yetmezlik olan bir metabolik asidoz sodyum bikarbonat ile verilebilirse de laktik asidoz doku hipoksisini iyileştirmek yoluyla genellikle dolaylı olarak verilmelidir.

Beslenme verilmesinin optimal rotası, örneğin enterale karşı parenteral, hala tartışılmaya devam etmektedir. Gastrointestinal sinir yetmezliği vakalarında gerekli olmasına rağmen parenteral beslenmenin septik morbiditeyi ve çoklu organ yetmezliği oluşumunu hazırladığı öne sürülmüştür. Enteral beslenmenin erken tesis edilmesi, gastrointestinal sinir üzerinde çok şiddetli enfeksiyon, doku hipoksisi ve şiddetli açlık gibi insülinin etkisini sınırlayabilir. Deneysel çalışmalar, hastalığın erken döneminde sürdürülen enteral beslenmenin safradaki sinir salgılarında daha yüksek düzeyde salgılayıcı IgA'ya, daha az translokasyona, daha fazla mukozal ağırlık ve

kalınlığa ve yanık vakasını takiben katabolik hormonlarda daha düşük salgıya neden olduğu izlenimini vermektedir. Bunun ötesinde, operasyon sonrasında derhal yapılan enteral nütrisyon nitrojen dengesini iyileştirir, gut geçirgenliğinin azalmasını ve gastrointestinal cerrahi sonrası komplikasyonlarda azalmayı sağlar.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, geleneksel nütrisyon desteğinin (enteral ya da parenteral) yararlı etkilerinin, akut malnütrisyonu önlemekten bağımsız olarak farmakolojik bağışıklık artırıcı etkiler ortaya koyan belirli besleyiciler ilave edilmek yoluyla genişletilebileceği fikrini vermektedir. Çocuk organ yetmezliğinin gut hipotezi (daha önce tartışıldığı üzere), enterosit için, dolayısıyla gut fonksiyonunu korumak için tercih edilen bir substrat olarak glutamin kullanımını desteklemiştir. Ne var ki glutamin, enteral formüde bulunan ve arjinin ve omega III doymamış yağ asitleri gibi intestinal bariyer fonksiyonlarını artırmayı ya da korumayı sağlayan bağışık modülatörler olarak anafiz edilen pek çok özel besleyiciden yalnızca biridir.

Hematolojik Yönetim

Hemostasi anormallikleri genellikle alitta yatan hastalığın ya da hastalığın terapisinin sonucudur. Bu nedenle hızlı tanı konulmalı ve önlemler, örneğin gastrointestinal hemoraji gibi önemli klinik problemler ortaya çıkmadan önce alınmalıdır. YİK, yoğun bakım ünitesinde görülen koagülopatilerin en şiddetli olanıdır. Genel yaklaşım, özellikle dışardan uygulanan prosedürlere maruz kaldığında hastanın hemostatik sisteminin taze donmuş plazma (TDP), kriopresipitat ve trombosit transfüzyonla desteklenmesidir. YİK tedavisinde damardan heparin kullanımı tartışması sürmektedir. K vitamini yetersizliği damardan yönetimle iyileştirilebilirken, karaciğer fonksiyon bozukluğu durumuna tepki zayıf olabilir. Kritik durumdaki hastalarda trombosit infüzyonu kullanmaya rutin olarak ihtiyaç duyulmamaktadır, çünkü trombositopeninin nedeni herhangi bir kemik iliği eksikliğinden çok trombosit tüketimidir. Eğer hastanın önemli miktarda kanaması varsa, trombosit

sayımı $< 20 \times 10^9/\text{ml}$ ise ya da sayım $< 50 \times 10^9$ olup herhangi bir prosedür uygulanıyorsa, trombosit transfüzyonu verilmelidir.

ÇOFBS ilerlerken bozuk bir döngünün başladığı noktaya ulaşılır ve yetmezlik bulunan bir organın tedavisi bir başka olumsuz fonksiyon yaratabilir. Diüretiklerin kullanımı buna bir örnektir: Teoride akciğer ödemi azaltma ve respiratuar fonksiyonu iyileştirme, gereken yükseltilmiş şarjı düşürerek kalp yetmezliği bulgularını düşürebilir. Fakat eğer hastada renal yetmezlik varsa, hemofiltrasyon yoluyla su çekilmesi kardiyovasküler dengesizliğe yol açabilir. Renal ya da hepatik yetmezlik durumunda parenteral nütrisyonun hacmini ve protein içeriğini sınırlamak gerekebilir.

Aracı Maddelerin Kontrolü

ÇOY patojeninin karmaşıklığı, farmakolojik müdahale için büyük miktarda fırsatlar sunmaktadır. Kontrolsüz hastalığı taşıyan hastanın sistemik tepkisi, inflammatuar araçlar ve koagülatörlerle ve nötrofillerle trombositleri etkinleştiren tamamlayıcı aşamalarla düzenlenir (daha önce tanımlandığı üzere). Sepsis ve ÇOFBS'nin işlemeyle ilgili olan inflammatuar tepkilerin iyileştirilmesine yönelik terapilerin sınıflandırılması çalışmasına başlanmıştır (Tablo 10.3). Ne yazık ki henüz sonuçtaki etkiye yönelik bulgu azdır.

İnsanlar üzerinde yapılmış büyük denemeler olarak değerlendirilmiş olan ve endotoksinin (bakteriyel lipopolisakkarid) etkilerini bloke etmek üzere tasarlanan ilk ajanlar, Lipid A, HA1A ve E⁵ anti-endotoksin antikollarına yönelik iki monoklonal IgM antikor olmuştur. Bu antikolarla başlangıçta ortaya çıkan bulgular ilerisi için vaat edici görünmüştür, fakat bunu izleyen denemeler koruyucu bir etki doğrulamayı başaramamıştır. Yakın zamanda ajanlar lipopolisakkaridi daha yüksek bir eğilim ile bağlamaya uygun hale gelmişlerdir. Bakterisidal/geçirgenlik artırıcı protein (BGA) endotoksini hem bağlar, hem nötralize eder; bu da endotoksine bağışıklık gösteren hayvanlarda mortaliteyi önemli ölçüde düşürür.

Tablo 10.3 Biyolojik tepki araçlarının engellenmesi-

Aracı	Terapötik Yaklaşım
Sitokinler, ör:TNF (Tümör Nekroz Faktörü), IL-1	Anti-TNF MAb's -Çözündür TNF reseptörleri -IL-1 ra (interlökin reseptör antagonist) -Sitokin sentez/serbest bırakma inhibitörleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-b, pentoksifiline)
Trombosit aktive edici faktör (PAF) Endotoksin	-PAF reseptör antagonistli -Anti-endotoksin monoklonal antikorlar -Lipid A benzerleri -Endotoksin nötralize eden proteinler (ör: rekombinant PBI)
Nitrik oksit Araikidonat metabolizma	-NO sentaz inhibitörler (ör: LNMMA) -Siklooksijenaz / lipooksijenaz inhibitörler (ör: kortikosteroidler, NSAID'ler) -Lökotrien antagonistler -Tromboksan A ₂ inhibitörleri
Bradikinin Oksijensiz radikaller Anjiyotensin	-Bradikinin reseptör antagonistleri -N-Acetylcysteine ACE inhibitörü

Inhibite edici inflamasyonun sepsis bulgularını iletilebileceği fikri yeni değildir. 1987'de yapılan double-blind (bağımlı ve bağımsız değişkenlerin kontrol edilmediği -ç.n.) çalışmalar yararlı olmadıklarını en sonunda gösterinceye kadar yüksek doz kortikosteroidler sepsise iyi gelen tedaviler olarak kullanılmışlardır. Fakat YRGS'nin fibroproliferatif safhasında kortikosteroid kullanımının bulgularda iyileşmeye neden olduğu görülmüştür.

Tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1'in (IL-1) ÇOFBS oluşumu ile ilişkili inflamatuvar aşamada önemli ve erken bir aracı olduğuna inanılmaktadır. Ne yazık ki TNF'ye antikor kullanımı, çözündür TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri de dahil olmak üzere bu sitokinleri bloke etmek üzere kullanılan çeşitli ajanları değerlendiren çalışmalar başarısız olmuştur. IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin ya da pentoksifilin gibi anti-inflamatuvar ajanların

kullanımı ile bazı pro-inflamatuvar sitokinleri eş zamanlı olarak inhibite etmeye çalışmak daha mantıklı olabilir.

Nitrik oksit (NO) septik şok patofizyolojisi ile özel bir uygunluğu olabilir. Endotoksemiye bağlı vasodilasyon ve hipotansiyon, L-arjinin benzerleriyle, örneğin L-N metil arjinin (LNMMA) ile NO sentezini inhibite ederek tersine çevrilebilir. Ne var ki NO'nun trombosit agresyonunu ve lökosit adezyonunu engellemek, mikrovasküler akışı ve bütünlüğü sağlamak ve bağışıklığı düzenlemek gibi potansiyel olarak yararlı etkileri bulunmaktadır; bu nedenle de NO yolunun inhibite edilmesinin bazı zararlı ve karmaşık etkileri olabilir. NO sentezi inhibitasyonu terapistine ilişkin gelişmiş sonuçlara ait bulgular hala eksiktir.

Sürekli hemofiltrasyonun araçların plazma konsantrasyonunu düşürmek yoluyla sepsis ve

YRGS'de kardiyorespiratuar fonksiyonu düzenleyebileceği tahmin edilmiştir. Ancak yakın zamanda yürütülen çalışmalar göstermiştir ki sürekli hemofiltrasyon IL-6 plazma açıklığını artırmakta etkin olmasına rağmen TNF plazma konsantrasyonunu düşürmekte yetersiz kalmıştır ve bu nedenle de SİTS'te sitokin eliminasyonu için etkin olarak kullanılamaz. Gelişmenin klinik aşamasına ulaşmış bu tedavilerin pek çoğunun temeli, sepsisin hayvan modelleri üzerinde ortaya çıkan başarılarıdır; ancak bu insan üzerinde yakın zamanda yapılan denemelerle desteklenmemiştir. İnsanlardaki seplik süreci doğru olarak yansıtan, genel ve geniş kabul görmüş bir hayvan modeli bulunmamaktadır.

Tablo 10.3'le gösterildiği üzere varsayılan ajanların

listesi oldukça uzundur; ne var ki pek çoğu fazla özgün ya da inflamatuvar sürece çok geç katılıyor olabilir. Çeşitli usullerin ne ölçüye kadar harekete geçirilmesi, değiştirilmesi ya da durdurulması gerektiğine ilişkin herhangi bir kesinlik saptanmamıştır. Örneğin eğer ajan spesifik değilse, ikincil bir sepsise duyarlılığı artırırken hastanın savunmasına ve enfeksiyonu yok etme gücüne zarar verebilir. Bugüne kadar, anti-inflamatuvar terapinin istatistiksel olarak belirgin bir yarar getirdiğini ortaya çıkarmaya yönelik klinik denemelerin başarısızlığı, bazı yeni ajanların ya da ajanların bir kombinasyonunun yararlı olabileceği olasılığını yok etmez.

