

OLGU SUNUMU**ŞİDDETLİ SEPSİSTE ÇİFTE PLAZMAFİLTRASYON
ADSORPSİYON UYGULAMASI (*)****Hale BORAZAN, Çiğdem SİZER, Alper YOSUNKAYA****Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya.*****XLII. TARK'da Poster Olarak Sunulmuştur.****ÖZET**

Amaç: Şiddetli sepsis ve septik şokun mortalitesi oldukça yüksektir. Şiddetli sepsis ve akut akciğer hasarı tedavisi için çifte plazmafiltasyon adsorpsiyon uygulanan olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: Elektif sol femur osteokondritis dissekans (OCD) için genel anestezi altında opere olan otuz bir yaşında kadın hasta ortopedi servisinde değerlendirildiğinde, şuuru uykuya meyilli, Glasgow koma skoru (GKS) 12, pupiller izokorik ve ışık refleksi +\+, solunumu sayısı 40 dk⁻¹, kalp atım hızı 115 dk⁻¹, kan basıncı 180/100 mmHg, vücut sıcaklığı 38,5°C olarak saptandı. Hastaya postoperatif solunum yetmezliği tanısı konularak yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon destek tedavisi başlandı. İlk gün APACHE II skoru 29 olarak belirlendi. Antibakteriyel ve destek tedavilerine rağmen 5. günde şiddetli sepsis gelişti. Hastaya toplam 5 seans her biri yaklaşık 13 saat süren çifte plazmafiltasyon adsorpsiyon uygulandı. Hasta yatışının 33. günü sekelsiz olarak taburcu edildi.

Sonuç: Aspirasyon pnömonisine sekonder akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve sepsis gelişen hastada standart bakım tedavilerine ek olarak çifte plazmafiltasyon adsorpsiyon uygulamasının hayat kurtarıcı olabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELELER: Sepsis; Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu; Plazmaferez

SUMMARY**APPLICATION OF COUPLED PLASMAFILTRATION ADSORPTION IN SEVERE SEPSIS**

Objective: The mortality of severe sepsis and septic shock is extremely high. We aimed to present a case to which we applicated coupled plasmafiltration adsorption for treatment of severe sepsis and acute lung injury.

Case Report: Assessment of the 31 year-old female operated for elective osteochondritis dissecans (OCD) under general anesthesia in the orthopedia service revealed that Glasgow Coma Scale 12, isochoric pupils, bilateral positive light reflex, spontan ventilation rate (40 min⁻¹), heart rate (115 min⁻¹), blood pressure 180/100 mmHg, body temperature (38.5°C). It was diagnosed as postoperative respiratory failure and she was mechanically ventilated in intensive care unit. In first day, APACHE II score was determined as 29. In the 5th day severe sepsis developed in spite of antibacterial and supportive treatments. Coupled plasmafiltration adsorption was started in the 7th day and applicated total 5 sessions each was going on approximately 13 hours. She was discharged without sequel in the 33th day.

Conclusion: In a case with severe sepsis and acute lung injury due to aspiration, in addition to standart care therapies, the application of coupled plasmafiltration adsorption may be life-saving.

KEYWORDS: Sepsis; Respiratory Distress Syndrome, Acute; Plasmapheresis

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen ölümlerin ve organ yetmezliklerinin en önemli nedeni, doğal inhibitörlerce kontrol edilemeyen enfeksiyon ajanlarına karşı, konağın aşırı yanıtının sonucu olarak gelişen şiddetli sepsistir (1).

Son yıllarda sepsis tedavisinde, kliniğe neden olan inflamatuvar mediyatörlerin kandan uzaklaştırılması amacı ile sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) denilen ekstrakorporeal teknikler kullanılmaktadır (2). Çifte plazma filtrasyon adsorpsiyon (CPFA), kombine edilmiş ekstrakorporeal tekniklerden biridir (3).

Genel anestezi ile ön çapraz bağ tamiri yapıldıktan sonra aspirasyon pnömonisine bağlı akut sıkıntılı solunum sendromu ve sepsis gelişen ve tedavisi için CPFA tekniği uygulanan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Elektif sol femur OCD için kendi isteği ile genel anestezi altında opere olan otuz bir yaşında kadın hasta operasyondan 4 gün sonra solunum sıkıntısı şikayeti ile ortopedi servisinde değerlendirildi. Hastanın ilk fizik muayenesinde şuuru uykuya meyilli, oryantasyonu za-

yıf, GKS 12, pupiller izokorik ve ışık refleksi ++, solunumu yüzeysel, takipneik (40 dk⁻¹), kalp atım hızı (KAH) 115 dk⁻¹, kan basıncı (KB) 180/100 mmHg, vücut sıcaklığı 38,5 °C olarak saptandı. Dinlemekle her iki akciğerde kaba ronküsleri olan hastanın arteriyel kan gazında (AKG) pH:7,52, pO₂:42,7, pCO₂:34,4 SpO₂:84 olması üzerine hasta postoperatif solunum yetmezliği ve ateş nedeni ile servisimize alınan hasta Bone ve ark (4) tarafından belirtilen kriterlere göre sepsis olarak kabul edildi Orotrakeal yoldan entübe edilen hasta sedatize edilerek mekanik ventilatöre (Dräger Evita XL, Lübeck, Germany) bağlanarak santral venöz kateter takıldı. Santral venöz basıncı (SVB) 2 mmHg olması üzerine sıvı resüsitasyonuna başlandı. Entübasyon sonrası AKG'nda FiO₂ 0,4 iken pH: 7.34 pO₂: 82 pCO₂: 44 SpO₂: 95 olması, çekilen PA akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonları bulunması ve öyküsünde postoperatif yaklaşık 4. saatte şiddetli kusma sonrası vücut ısısının artması, postoperatif 1. günde solunum sıkıntısı olması aspirasyon pnömonisine sekonder ARDS ve sepsis düşündürdü. Hastaya PEEP: 10 mbar olacak şekilde Senkronize Aralıklı Zorunlu Solunum (SIMV) modunda ventilasyon destek tedavisine devam edildi. Yoğun Bakım Ünitesinde ilk gün APACHE II skoru 29 olarak belirlendi. Vücut sıcaklığı 38,5°C olarak ölçülen hastanın iv parasetamol uygulaması ile vücut sıcaklığı 37,8°C'e kadar düştü. Trakeal aspirat, idrar ve kan kültürleri gönderildi. Hastanın çalışılan rutinlerinde CRP 96,1 mg L⁻¹ bulundu. Hastanın ampirik olarak antibiyotikleri Vankomisin (2x1 gr) ve İmipenem (4x500 mg) ile değiştirildi. Yatışının 5. gününde vücut ısısı 40.9°C, KAH 175 dk⁻¹, lökosit sayısı 13.200 mm⁻³, CRP: 123.1 mg L⁻¹, Prokalsitonin (PCT): 94 ng ml⁻¹ olan, trakeal aspirat kültüründe *Acinetobacter baumani*, kan kültüründe *Klebsiella* pnömonia üremesi nedeni ile antibiyotikleri İmipenem (4x500 mg), Linezolid (2x600 mg), Netilmisin (1x400 mg) olarak düzenlendi. Yatışının 6. gününde Ortalama Arter Basıncı (OAB) < 70 mmHg altında olan ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonu devam eden hastaya dobutamin ve noradrenalin infüzyonu başlandı. Genel durumu kötüleşen, vücut ısısı 40°C üzerinde seyreden CRP, PCT ve lökosit sayısında belirgin artış saptanan hastaya yatışının 7. gününde CPFA başlandı. Hastanın CPFA'na başlanmadan önceki vücut ısısı 40.8 °C ve laboratuvar değerlerinde lökositleri 33.400 mm⁻³, CRP: 121,2 mg L⁻¹, PCT: 482,6 ng mL⁻¹ olarak tespit edildi (Tablo 1).

CPFA, her biri yaklaşık 13 saat süren toplam 5 seans olarak uygulandı. Plazmafiltresi polietersülfon ve membran cut-off yaklaşık 800 kDA olan hemofiltre, adsorpsiyon kartuşunda amberkrom tipte reçine mevcuttu

ve ortalama por çapı 300 Å idi. CPFA'da plazmafiltresiyon hızı 30-40 mL dk⁻¹, diyalizat hızı 30 mL dk⁻¹, kan akım hızı 120-200 mL dk⁻¹ olarak hemodinamik verilere göre ayarlandı. Reçine kartuşu ise 3 günde bir değiştirildi.

CPFA'nun 1.seansında OAB düşüklüğü oldu. İnotropik destekleri artırıldı. 2. seansın sonlarına doğru aPTT: 93 s olması üzerine işlem bitimine 1 saat kala uygulamaya son verildi. Diğer seanslar sorunsuz olarak tamamlandı. Hastanın ventilatör destek tedavisinin uzun süreceği düşünülerek yatışının 9. gününde trakeotomi açılmasına karar verildi. CPFA uygulamasının 3. seansının sonlanmasından dört saat sonra çalışılan rutinlerinde INR:1.23, aPTT: 36 s ve Trombosit sayısı 123.000 olması üzerine hastaya tek dilatasyon yöntemi ile perkütan trakeotomi açıldı. İşlem sonrası trakeotomi yerinde kanama gözlenmedi ve CPFA uygulamasının 4. seansı planlandığı gibi yatışının 10. gününde uygulandı.

CPFA uygulamasının devam ettiği süre boyunca Hct, elektrolitler, üre-kreatinin, lökosit, trombosit, albumin, CRP, PCT ve PT-aPTT periyodik olarak izlendi. CPFA uygulanmasının 1. seansı sonunda lökosit ve PCT değerlerinde büyük miktarda azalma saptanırken CRP düzeyindeki azalma daha az belirgindi. Ateş de ise ancak 3. seansın sonunda belirgin bir düşüş saptandı. Lökosit, PCT ve CRP'de tüm uygulama boyunca giderek azalma gözlemlendi. 2. seansın sonunda noradrenalin infüzyonu azaltılarak kesilirken, 3. seans sonunda hastanın inotropik desteği tamamen kesildi (Tablo 1).

Yatışı süresince SIMV modunda ventilasyon destek tedavisi sağlanan hasta, yatışının 18. gününde CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) moduna alındı. Sedasyonu azaltılarak kesilen bilinci açık olan hasta yatışının 21. günde T-tüp sistemi ile takip edilmeye başlandı. Şuuru açık, solunumu yeterli ve AKG normal sınırlarda olan hasta 24. gününde ekstübe edildi. Antibiyotik tedavisi biten, takiplerinde ateşi olmayan, CRP ve PCT değerleri normale dönen hasta yatışının 33. gününde sağlıklı olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Sepsisli hastalarda, en kısa sürede tanıyı koymak, enfeksiyon kaynağını belirlemek ve uygun antibiyoterapiye başlamak mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Ek olarak gerekli medikal ve cerrahi tedaviler de zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (5).

Septik hastalarda fazla sıvı ve sodyumun çekilmesi ek olarak, lipopolisakkarit ve diğer mediyatörlerin S-RRT ile uzaklaştırılması, kan dolaşımının temizlenmesine yeni bir boyut katmıştır (6). Yapılan bir çalışmada sürekli venö-venöz hemofiltresiyonun (SVVHF) sepsisli hastalarda humoral ve klinik olarak tam bir yararlı etki

sağlayamadığı ve plazma su değişim yoğunluğunu ve/veya halen kullanılan filtrelerin por büyüklüklerinin sınırlı olması nedeniyle yetersiz kalacağı, sınırlı porların filtratın içine sitokin hareketini engellediği belirtilmiştir. Tüm bu nedenlerle mediyatörleri çekmek için plazma-filtrasyon filtrelerinde kullanılan geniş porlu membranların daha uygun olduğu ve geleneksel SRRT de bazı modifikasyonlar gerektiği de alternatif olarak ortaya atılmıştır (7).

CPFA, sepsis tedavisine adapte edilmiş, hemadsorpsiyon ve plazmafiltrasyonun kombinasyonunun olan ekstrakorporeal bir yöntemdir (8). Plazma, plazma filtresi ile kandan ayrıştırılır, filtreden geçerek ayrılan plazma sentetik bir reçine kartujundan da geçerek tekrar kana döner. İkinci filtre fazla sıvı ve düşük molekül ağırlıklı toksinleri kandan uzaklaştırmak amacıyla eklenmiştir. Adsorpsiyonlu çift plazma filtresi, sistemin adsorptif kapasitesini artırır ve inflamatuvar mediyatörlerin yüksek oranda nonselektif olarak elimine edilmesini sağlar (3).

CPFA, solubl pro ve antiinflamatuvar mediyatörleri yüksek oranda seçici olmadan elimine eden bir yöntemdir. Moleküler ağırlığı 5-50 kDA olan immun modulan maddeler, 30-40 kDA olan yüksek geçirgen membranlar ile diffüzyon, adsorpsiyon ya da konveksiyon ile uzaklaştırılırlar, sadece adsorpsiyon geçici, süresiz bir fenomendir (9). Bu nedenle SRRT'nin etkisi çoğu solubl mediyatörün düşük konvektif klirensi nedeniyle kısıtlanabilir. Plazmafiltrasyondaki gibi daha açık membranların adsorpsiyon ile çifte kullanımı nonselektif uzaklaştırmayı ve hemodinamik stabiliteyi SRRT'e göre daha fazla artırmaktadır (9,10). Non-spesifik bazı inflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılması sepsiste sağkalımı artırmaktadır. CPFA'nun en önemli avantajı sepsisin herhangi bir evresinde başlanıldığında da yarar sağlamasıdır ki bu da diğer ekstrakorporeal tekniklerden en önemli farkı olmaktadır (11).

CPFA için kullanılan reçinenin, yüksek homojenitesi, iyi basınç-akım performansı ve stabilitesi olmalıdır. Reçine seçimi, inflamatuvar mediyatör, düşük seviyedeki inatçı toksin ve metalleri emme kapasitesine göre yapılır. Amberkrom tip reçine farklı sitokinleri ve kompleman aktive ürünleri adsorbe etme kapasitesi en yüksek olan sorbenttir. CPFA'da sorbent, plazmafiltrattaki sitokinlerin % 100'ünü adsorbe eder ve ikinci olarak CPFA monositlerden TNF- α üretimini durdurur (11,12).

Septik tavşanlarda yapılan çalışmada, deneysel olarak 72 saatte % 80 mortalite oluşturacak şekilde LPS enjeksiyonu yapılmış, CPFA uygulanan tavşanlarda sağkalımın % 85 oranında arttığı bulunmuştur. Sağkalan ve ölen tavşanlarda LPS konsantrasyonları karşılaştırıldı-

ğında, CPFA uygulana grupta LPS konsantrasyonu belirgin olarak düşük bulunmuştur (13). Bu çalışmanın sonucunda değişik septik mediyatörlerin nonselektif uzaklaştırılmasının yararlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada (faz I çalışma), akut böbrek yetmezliği olan, mekanik ventilasyondaki ve vazopressör (noradrenalin) infüzyonu yapılan septik hastalarda sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF) ile CPFA+CVVHDF yöntemleri karşılaştırılmış. Hastalar her bir seansı 10 saat (ortalama 8,4 sa/seans) süren 10 seans ile tedavi edilmiştir. Sonuçta CPFA eklenerek CVVHDF yapılan hastaların 10 saat sonra elde edilen septik plazmalarının inhibitör etkisinin belirgin olarak değiştiği ve septik hastaların lökositlerindeki sitokin üretiminin süprese olduğu ve ortalama arter basınçları, sistemik vasküler rezistans ve PaO₂/FiO₂ oranlarında düzelme, ayrıca noradrenalin tüketiminde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Yine çalışmanın sonucunda hastaların CRP düzeylerinde % 70 oranında azalma olduğu, 28 günlük sağkalım oranının % 90 olduğu belirtilmiştir (9). Bizim olgumuzda da CPFA'nun hemodinamiyi düzelttiği, vazopressör ihtiyacını azalttığı, özellikle 3. seansdan sonra hastanın ateşinin düştüğü CRP ve PCT ve lökosit sayısının azaldığı gözlenmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalarda SRRT yöntemlerinden biri olan hemofiltrasyonun bazı mediyatörleri kandan anında uzaklaştırdığı halde IL-1, TNF ve PAF gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin zayıf membran geçişi nedeniyle kandan uzaklaştırılmasının oldukça düşük oranda olduğunu göstermiştir (14). Adsorpsiyonlu çift plazma filtresi, sistemin adsorptif kapasitesini artırır ve inflamatuvar mediyatörlerin yüksek oranda nonselektif olarak elimine edilmesini sağlar (3). Tetra ve ark. (12) bu yöntemle hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar mediyatörlerin belirgin olarak uzaklaştırıldığını, Ronco ve ark (9) ise bu yöntemin septik hastalarda kullanılmasının önemli fizyolojik yararlar (hemodinamik stabilite ve monosit cevabı açısından) sağladığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da (15) hemadsorpsiyonun hemodinamiyi düzelttiği, sağkalımı artırdığı ve plazma IL-6 ve IL-10 düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuzda da CPFA seanslarına başladıktan sonra hastanın hemodinamisinde belirgin bir düzelme olduğunu, laboratuvar takip parametrelerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, CPFA'nın özellikle hemodinamik açıdan stabil olmayan sepsis/septik şoklu hastalarda güvenli ve yararlı bir ekstrakorporeal yöntem olduğu, uygun hastalarda sağkalımı artırması nedeniyle güvenle kullanılacağı kanaatindeyiz.

Tablo 1. Hastanın ilk seansdan itibaren takip ve laboratuvar sonuçları

	Başlangıç	1. seans	2. seans	3. seans	4. seans	5. seans
Ateş (°C)	40.8	41	41	37.1	37.4	37
Lökosit (mm ⁻³)	33.400	59.300	6.700	6.100	6.300	5.000
CRP (mg/L)	121.2	82.1	65.7	60.2	54.1	38.1
PCT (ng/mL)	482.6	198	83.9	83.9	12.1	6.21
İnotrop	Dobutamin	Dobutamin	Dobutamin	Dobutamin	Ø	Ø
	Noradrenalin	Noradrenalin	Noradrenalin			

Yazışma Adresi: Dr. Hale BORAZAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
42080 Meram / KONYA
Tel: 0 332 223 6294

KAYNAKLAR

1. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, et al. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 388: 732-736.
2. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med* 1999; 25: 903-910.
3. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasmfiltration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1458-1464.
4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101: 1481-1483.
5. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Summary of recommendations. *Intensive Care Med* 2001; 27: Suppl 1: 53-59.
6. Schetz M, Ferdinande P, Van der Berghe G, et al. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: Sense or nonsense? *Intensive Care Med* 1995; 21: 169-176.
7. Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-106.
8. Opal SM. Hemofiltration-adsorption systems for the treatment of experimental sepsis: is it possible to remove the 'evil humors' responsible for septic shock? *Crit Care Med* 2000; 28: 1681-82.
9. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al. A pilot study of coupled plasmfiltration adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1250-55.
10. Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1222-28.
11. Cole L, Bellomo R, Davenport P, et al. The effect of coupled hemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1950-56.
12. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1458-64.
13. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, et al. Coupled plasmfiltration adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 1526-33.
14. Schetz M, Ferdinande P, Van der Berghe G, et al. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? *Intensive Care Med* 1995; 21: 169-176.
15. Kellum JA, Somg MC, Venkataraman R, et al. Improved survival with hemadsorption in endotoxin induced shock in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A 176.