



Mustafa Kemal Arslantaş,
Gülbin Töre Altun,
İsmail Cinel

Sepsis İlişkili Miyokardiyal Depresyon ve Takotsubo Sendromu

Sepsis-Induced Myocardial Depression and Takotsubo Syndrome

Geliş Tarihi/Received : 24.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 06.08.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Mustafa Kemal Arslantaş, Gülbin Töre Altun,
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

İsmail Cinel,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İsmail Cinel (✉),
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: cinelismail@yahoo.com
Tel.: +90 216 625 45 45

ÖZET Sepsisin yol açtığı miyokardiyal kontraktilitede bozulma ile karakterize olan geçici miyokardiyal disfonksiyon yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Takotsubo sendromu (TS), koroner arterlerinde anlamlı darlık olmayan kişide, sol ventrikül apikal kısmının, geçici balonlaşması ve disfonksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Son dönemde, sepsis kaynaklı TS'ye yol açan olası etkenler arasında, tıpkı TS'de görülene benzer şekilde, stres faktörleri ve kardiyak sempatik aşırı aktivasyon sonucunda bölgesel katekolamin dağılımında bozulma ön plana çıkmaktadır. Ek olarak etiolojide sepsis tedavisinde daha sıklıkla kullanılan vazopressör ajanlar (noradrenalin gibi) tetikleyici olabilir. Günümüzde sepsis ilişkili TS ile ilgili olgu serileri sunulmaya başlanmış olsa da patofizyolojisi, tanısı ve tedavisinde henüz netlik olmayan iki sendromun bir arada görülmesi söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Takotsubo sendromu, miyokardiyal disfonksiyon

SUMMARY Sepsis induced temporary myocardial dysfunction characterized as impairment of myocardial contraction is an important cause of mortality and morbidity in intensive care units. Takotsubo syndrome (TS) is temporary ballooning and dysfunction of the apical part of left ventricle without significant stenosis of coronary arteries. Recently, it was suggested that impairment in regional catecholamine distribution caused by stress factors and excessive cardiac sympathetic activity mechanism play role in sepsis such as other causes of TS. Additionally, vasopressor agents (as noradrenaline) which are widely used in sepsis treatment may be triggering factor. Serial case reports of sepsis associated TS are reported, however pathophysiology, diagnosis and treatment strategies of these two different syndromes is not obvious. **Key Words:** Sepsis, Takotsubo syndrome, myocardial dysfunction

Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar yanıtın yol açtığı ve belli bir oranda organ fonksiyon bozukluklarını içeren klinik tablodur (1). Sepsis tanısı alan hastalarda akut miyokardiyal depresyon ve sol ventrikül disfonksiyonu geliştiği 1980'lerden beri bilinmektedir. Septik şoktaki hastaların yarısına yakınında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (2,3). Son dönemde tanımlanan Ampulla Balon Sendromu, Stres Kardiyomyopatisi ve Kırık

Kalp Sendromu olarak da adlandırılan Takotsubo sendromu (TS); tipik olarak obstrüktif koroner arter lezyonu olmayan olgularda gelişen kliniği Akut koroner sendromunu taklit eden ve ciddi bir komplikasyon ile karşılaşılmazsa "geri döndürülebilir" sol ventrikül disfonksiyonuyla izlenen bir kardiyomyopatisidir (4). TS tanısındaki artış ile birlikte, sepsis nedeniyle miyokardiyal disfonksiyon gelişen hastaların bir kısmının TS ile klinik benzerlik gösterdiği ileri sürülmektedir. Derlememizde sepsiste, sol ventrikül disfonksiyonu ile TS ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

Takotsubo Sendromu

TS, koroner arterlerinde anlamlı darlık olmayan kişide, sol ventrikül apikal kısmının, geçici balonlaşması ve disfonksiyonu ile karakterize bir sendromdur (5). İlk kez 1990 yılında Japonya'da Hikaru Sato ve ark. (6) tarafından tanımlanmış ve olguların sol ventriküllerinin ekokardiyografik görüntüsünün Japon balıkçılarınin ahtapot avlamak için kullandıkları dar boyunlu kabın görüntüsüne benzerliğinden dolayı bu ismi almıştır (Şekil 1).

TS'de konjestif kalp yetmezliği, kardiyak rüptür, tromboz ve torsades de pointes gibi komplikasyonlar gelişebilmekte ve komplikasyonlar nedeniyle prognoz olumsuz etkilenmektedir (7,8). Tanımlandığı ilk yıllarda postmenapozal kadınlarda görülmüş ve emosyonel faktörler ile ilişkilendirilmiştir. 2000 yılından sonra dünyada bildirilen olgular giderek artmış ve miyokardiyal kontraksiyon anormalliklerinin sadece emosyonel faktörlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde ise hala eşlik ettiği klinik durumlar araştırılmaya devam edilmektedir (8,9). Ailesel yatkınlık ile ilgili olgu bildirimleri olmasına rağmen genetik yatkınlığı kanıtlayacak bir mutasyon ya da polimorfizm gösterilememiştir (10).

Akut koroner sendrom şüphesi ile başvuran hastaların yaklaşık %1,7-2,2'sinde TS kliniğinin olduğu saptanmıştır. Yaş ve ırk gibi bu oranı değiştiren parametrelerin de TS ile



Şekil 1. Takotsubo isminin kaynağı: Olguların sol ventriküllerinin ekokardiyografi/ventrikülografi görüntüsünün Japon balıkçılarınin ahtapot avlamak için kullandıkları dar boyunlu kabın görüntüsüne benzerliğinden dolayı bu ismi almıştır (6)

ilişkisinden söz edilmiştir (11,12). Bununla birlikte 2008 yılında veri tabanında 28 olgu serisinde yapılan inceleme sonucunda akut koroner sendrom tanılı hastaların %0,7-2,5'ine TS tanısı konulmuştur (13).

Klinik Bulgular

Fizik muayene bulguları özellikli değildir. Genellikle akut koroner sendrom yada kalp yetmezliği kliniği ile görülen kardiyomiyopatidir. En sık karşılaşılan bulgular substernal göğüs ağrısı, dispne, senkop ve çarpıntıdır (14). Olgularda sık olarak akut gelişen organik bir patolojinin tetiklediği stres ya da emosyonel stres birlikteliği mevcuttur. Elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, taşiaritmi ve bradiaritmi izlenebilir. Sol ventrikül disfonksiyonunun düzeyine, şiddetine bağlı olarak ve buna bağlı azalan kardiyak debi sonucu hipotansiyon ya da kardiyojenik şok tablosu izlenebilir. Mitral yetmezlik sol ventrikül bazal hiperkinezisine ve apikal disfonksiyona bağlı gelişebilir. Farklı çalışmalarda TS ile pulmoner ödem birlikteliği gösterilmiştir (7). Asemptomatik seyredebileceği gibi ventrikül rüptürü ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonları geliştiğinde mortal seyredebilir. Olguların ayrıca kardiyomiyopatilerine eşlik eden organik temeli olan hastalıklarıyla ilişkili klinik bulgularının da değerlendirilmesi gerekmektedir.

2008 yılında Mayo klinik tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 1) (15). Tanı kriterlerinin TS patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz artmaya devam ettikçe gelişmesi olasıdır.

Tanı Yöntemleri

Tanı yöntemleri arasında, EKG, Ekokardiyografi (EKO), Kalp kateterizasyonu, Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve Florodeoksiglukoz (FDG)-Pozitron emisyon tomografisi (PET) sayılabilir.

- Elektrokardiyografi

EKG anormallikleri en sık karşılaşılan bulgudur. ST segment yüksekliği %34-56 hastada ve yaygın olarak anterior prekordiyal derivasyonlarda gözlenir (16). Diğer EKG değişiklikleri arasında uzamış QT intervali, patolojik Q dalgası ve diğer özellikli olmayan değişiklikler yer alır (17). Ciddi ventriküler aritmiler ve sol ya da sağ dal bloğu gibi ileti sistemi

Tablo 1. Takotsubo sendromu tanı kriterleri (Mayo klinik tanı kriterleri) (15)

1	Tek damarın beslediği alandan daha geniş bir alanda geçici midventriküler akinezi / diskinezi olması (apikal tutulum eşlik edebilir), sıklıkla tetikleyen stres faktörü mevcuttur
2	Yeni gelişen ST segment yükselmesi veya T dalga negatifliği gibi Elektrokardiyografi değişiklikleri olması veya orta düzeyde troponin yüksekliğinin olması
3	Koroner anjiyografide anlamlı darlık (\geq %50) veya akut plak rüptürünün saptanmaması
4	Feokromositoma, miyokardit olmaması

bozuklukları da gözlenebilir. Ancak TS tanısı ile kaybedilen hastaların %43'ünde ST elevasyonu gözlenmesine rağmen EKG paterni ile prognosis arasında bir ilişki saptanamamıştır (16).

- Ekokardiyografi

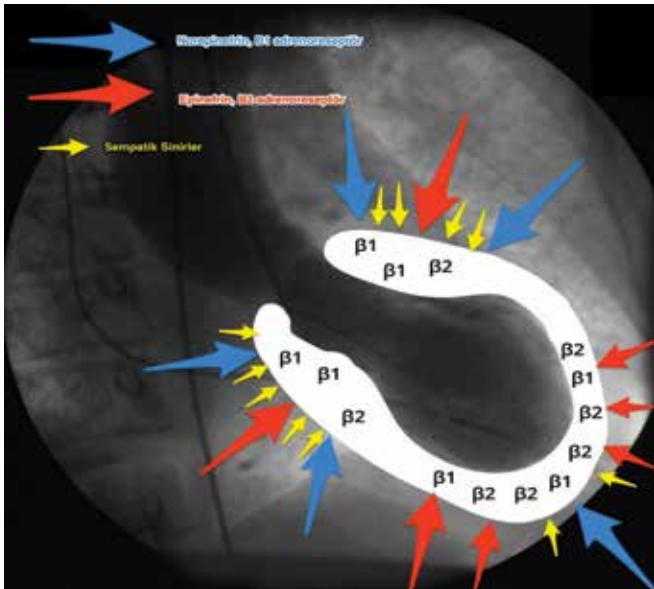
EKO bulguları TS'de karakteristik olarak sol ventrikül duvar hareket bozukluğunu göstermektedir. Apikal balonlaşma ve sol ventrikülde 1/2 veya 1/3 oranında anteroapikal akinezi yada diskinezi görülebilir (18). Sistolik disfonksiyon söz konusudur ve ejeksiyon fraksiyonu %20-49 aralığında saptanır (19). Ayrıca EKO ile mitral yetersizlik, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, trombüs ve ventrikül rüptürü de izlenebilir. Yapılan çalışmalarda; tutulumun sadece sol ventrikül ile sınırlı olmadığı sağ ventrikülde de hareket bozukluğu izlenen olguların olduğu da gösterilmiştir (20).

- Kalp Kateterizasyonu

Koroner anjiyografide olguların büyük kısmında koroner arterlerde oklüzyon saptanamamaktadır. Sol ventrikülografide ise sistolde ve diastolde izlenen "apikal balonlaşma" tipiktir. Sol ventrikül orta ve apikal segmentini içeren hipokinezi ya da akinezi ile birlikte bazal segmentlerde hiperkontraktilite izlendiğinden balonlaşma oluşmaktadır (Şekil 2). Hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu %20-50 arasındadır (21,22).

- Diğer Yöntemler

MRG; sol ventrikülün geri döndürülebilir perfüzyon anormallikleri kardiyovasküler MRG ile EKO uyumlu olarak gösterilmiştir. Çeşitli nedenlere bağlı miyokardiyal ödem de görüntülenebilmiş ve ödemin de geri dönebilir olduğu bildirilmiştir (23). MPS ve FDG-PET ile de diğer görüntüleme yöntemlerindeki gibi anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (24).



Şekil 2. Stres ilişkili kardiyomiyopatiyi açıklayan, yüksek katekolamin düzeylerine verilen farklı bölgesel yanıtların şematik gösterimi

Laboratuvar

Kan biyokimyasında troponin I, troponin T ve CK-MB düzeyleri TS olgularında 24 saatte pik yapmakla birlikte orta düzeyde yükseldiği ileri sürülmüştür. ST yükselmesi miyokard infarktüsünde izlenene göre daha azdır ve TS'de ki yaygın duvar hareket bozukluğu ve hastanın hemodinamik tablosu düşünüldüğünde bu yükselme beklenenin çok altındadır. Bu bulgular duvar hareket bozukluğunun neden olduğu apikal balonlaşmaya koroner arter hastalığının alta yatan neden olarak yol açmadığını destekler niteliktedir (25). Troponin I ve T düzeylerinin incelendiği, akut koroner sendrom ile karşılaştırıldığı çalışmada troponin T >6 ng/ml ya da troponin I >15 ng/ml olduğunda, TS tanısından uzaklaşılacağı ve akut koroner sendrom lehine düşünülmesi gerektiği ileri sürülmüştür (26). Novo ve ark. da (27) benzer şekilde troponin I düzeylerini TS hastalarında miyokard infarktüsü geçiren hastalara oranla düşük bulmuşlar. Ayrıca, Akut koroner sendrom belirtilerini taklit eden semptomlar ile başvuran TS hastalarının ayırıcı tanısında yapılan anjiyografi öncesinde hastalarda ölçülen maksimum troponin I değeri ile hastaneye başvurduğunda ölçülen ejeksiyon fraksiyonu arasındaki oranı değerlendirmişler ve bu oranın cut-off değeri ≤60 alındığında %96,23 duyarlılık ve %84,91 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Koroner anjiyografi öncesinde hesaplanan troponin I/ejeksiyon fraksiyonu oranının TS ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır. Buna ek olarak TS ile ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olan Brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri arasında da ilişki araştırılmıştır (28,29). Akashi ve ark. (29) apikal balonlaşması olan on hastadan yedisinde BNP düzeylerini yüksek saptamışlardır (28).

Sepsis Kaynaklı Miyokardiyal Depresyon

Sepsis sırasında ortaya çıkan miyokardiyal depresyon net olarak tanımlanamasa da; kalbin sol ve sağ tarafında global (sistolik ve diastolik) bir işlev bozukluğu olarak yapılan tanım en iyisi sayılabilir. Sepsis ilişkili miyokardiyal depresyonun patogenezi genetik faktörler ve sistemik (hemodinamik), moleküler, metabolik ve yapısal bazı değişikliklerin bir karışımını içerir (30).

Yapısal ve Hemodinamik Değişiklikler

Sepsiste miyokardiyal depresyonun mekanizmaları çok çeşitlidir. Bunlar; mikrovasküler anormallikler, otonomik disregülasyon, metabolik değişiklikler, mitokondrial disfonksiyon ve kardiyomiyosit apoptozisidir. Septik şokta gözlenen doku hipoperfüzyonu; intravasküler volümün kaybı, venöz kapasitansın artması, arteriyel vazodilatasyon ve kardiyak depresyon ile ilgilidir. Sepsis kontrol altına alınamazsa;

vasküler tonusta azalma, miyokardiyal kontraktilitede bozulma, endotelial disfonksiyon, inatçı vazodilatasyon, mikrosirkülasyondaki düzensizlikler ve eritrosit yapı bozukluğu nedeniyle dolaşım yetersizliği tetiklenir (31). Septik şokta şiddetli kapiller kaçaktan dolayı kardiyak doluş azalır (bir tür hipovolemik şoku içinde barındırır), eş zamanlı derin bir miyokardiyal depresyon da söz konusu olabilir (bir tür kardiyojenik şoku içinde barındırır), buna ek olarak normal veya yüksek kardiyak debiye karşın doku hipoperfüzyonu bulunur (distribütif şok). Dokularda oksijen sunumu tüketim dengesi bozulur, hücrelerin oksijen gereksinimi karşılanamaz ve şok tablosu gelişir (32).

Sepsis ile ilişkili sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklıkla ejeksiyon fraksiyonunda ve kontraktilitede azalma ile diyastolik disfonksiyonu da içerir. Miyokardiyal disfonksiyon, ağır sepsis ve septik şok tanısı konan hastalarda yaygın olarak gözlenir ve geçici olarak miyokardiyal kontraktilitede biventriküler bozulma ile karakterizedir (3,33). Parker ve ark. (34) radyonüklid anjiyografi kullanarak yaptıkları araştırmada sağ ventrikül ve sol ventrikül fonksiyonlarında benzer değişiklikleri göstermişler ve bunun sonucunda ejeksiyon fraksiyonunda bir azalma ve diyastol sonu volümde bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Vieillard-Baron (35) tarafından EKO kullanılarak hastaların %30'unda sağ ventrikül disfonksiyonu olduğu saptanmıştır. Nedeni olarak ise sepsisin ortak bir özelliği olan intrinsik miyokardiyal depresyon ve pulmoner vasküler dirençteki artış ileri sürülmüş ve sonuçta sağ ventrikül art yükünde artış ile kendini gösterdiği vurgulanmıştır.

Moleküler Değişiklikler

Hemodinamik değişiklikler dışında immuno-enflamatuvar yolların da önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enflamatuvar kaskadın aktivasyonu, anormal miyokardiyal kalsiyum kullanımı, mitokondriyal enerji üretiminin bozulması ve apoptozisin sepsis ilişkili kardiyovasküler disfonksiyon patofizyolojisinde rolü olduğu ileri sürülmektedir. Sözü edilenlerden sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyonun patogenezinin karmaşık olduğunu ve son yıllarda anahtar rollerden birini "Toll" benzeri reseptörlerin "Toll-like receptors" (TLRs) oynadığı gösterilmiştir (32). TLRs kalıp tanıma reseptörlerinin Pattern recognition receptors (PRRs) bir çeşididir ve doğal bağışıklığın ("innate immunity") ilk basamağında savunma bariyeri olarak rol oynarlar. Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ilişkili moleküler kalıplar Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. PAMPs'lar arasında gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan Lipopolisakarrit (LPS), gram pozitif bakterilerin dış membranında bulunan Lipoteikoik asit, mayaların hücre duvarlarında bulunan Mannan, hem gram (+) hem de gram (-)

bakterilerde bulunan, ancak gram (+) bakterilerde daha kalın olan Peptidoglikanlar sayılabilir. Enfeksiyon sırasında sadece immün hücreler (monosit/makrofaj serisi) değil endotel hücreleri de patojen ilişkili moleküler kalıpları TLRs aracılığı ile tanırlar. Dolaşımında bulunan Lipid bağlayıcı protein (LBP) ve hücre yüzeyinde bulunan CD14, LPS bakteri membranından ayırarak, ligandı MD2'ye transfer ederler ve TLR-4'ün LPS'ye bağlanmasını sağlarlar. TLR ailesinden TLR-2 ve TLR-4'ün PAMPs dışında bazı endojen molekülleri de ligand olarak tanıyabilirler. Bu ligandlar tehlike ilişkili moleküler kalıplar Danger associated molecular patterns (DAMPs) olarak adlandırılırlar. PAMPs veya DAMPs ile TLR'lerin etkileşimi sonucunda intraselüler yollar aktive olur (36). Nükleer faktör κ B(NF- κ B) sitoplazmada bağlı bulunduğu inhibitör proteinden (I- κ B) kurtularak nükleusa geçer ve orada κ B bağımlı genleri aktive ederek proenflamatuvar sitokinlerin salıverilmesi, enflamasyon ve edinilmiş immün sistemin uyarılmasına neden olur (32,36). Bu sitokinler çok sayıda reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ve asidik metabolitlerin üretimini sağlar ve böylece nötrofil ve endotel hücrelerinin yanıtını güçlendirerek aşırı mikrovasküler hasara yol açarlar. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerdeki artış immün yanıtı kontrolden çıkarır, homeostazisi bozar ve organ disfonksiyonları gelişir. En çok etkilenen organlar kalp, akciğerler ve böbreklerdir (32,36). Organizmada miyokardiyal TLR'nin önemi ilk kez septik kardiyomiyopatide ortaya konulmuştur. TLR-4 veya IL-1 reseptör ilişkili kinaz 1 ("reseptör-associated kinases 1", IRAK1) eksikliği olan farelerin LPS'nin indüklediği mortalite ve kardiyak disfonksiyondan korunduğu gösterilmiştir. Söz konusu etkinin immün hücreler aracılığı ile olduğu; lökositlerinde TLR4 eksikliği olan farelere verilen LPS'ye karşı kardiyak yanıtta bir körelme olmasına karşın, lökosit dışındaki tüm hücrelerinde TLR4 eksikliği olan farelerde LPS verildikten sonra kardiyak disfonksiyon gelişmediği saptanmıştır (37). Bununla birlikte TLR4 dışındaki diğer TLR tiplerinin de kardiyak disfonksiyon patogenezi ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. TLR2 eksikliği olan farelerin staf. aureus'un tetiklediği miyokardiyal disfonksiyondan korumadığı sonucu TLR4 dışındaki TLR tiplerine dikkat çekmektedir (38).

Enflamatuvar-anti-enflamatuvar sitokinler arası ve oksidan-antioksidan genler arası denge miyokard depresyonu gelişimi açısından önemlidir. Bilinen depresan etki TNF- α IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin sinerjistik aktivitelerinin yanı sıra IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin miyokardiyal fonksiyon bozukluğu patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Endotelin-1 (ET-1), Nitrik oksit (NO) ve Mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ise sepsis sırasında miyokardiyal performansı etkiler (39,40). NO'nun miyokardiyal fonksiyon üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri olduğu üzerine tartışma devam etmektedir. NO'nun beta adrenerjik reseptörler yolu ile depresan etkisi,

siklik GMP inhibisyonu yaparak kalsiyum girişini azaltır ve miyokardiyal kontraktilite için gerekli olan mitokondriyal ATP sentezini inhibe ederek mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Böylece miyokardiyal depresyon gelişir (32). Ancak; yeterli sıvı resusitasyonu yapılırsa, hastalarda gelişen miyokardiyal depresyona rağmen, kardiyak debi yüksek kalabilmektedir. Sepsiste mikrosirkülasyon düzeyinde gelişen endotelial hasarlanma ve kan akımında düzensizlikler gibi önemli değişiklikler özellikle kalp için çok önemlidir. Kalbin mikrovasküler kan akımı sepsisin yol açtığı rejyonal iskemi nedeniyle erken dönemde bozulabilir.

Otonomik Disregülasyon

1960'lı yıllardan beri sepsis ve adrenerjik modülasyon ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, septik şokta splanknik ve pulmoner sirkülasyonu değiştiren aşırı uyarılmış beta adrenerjik yanıtın söz edilmiştir. Propranolol infüzyonunun, arteriyel kan basıncı ve asidozda iyileşmeye yol açarak sağ kalımda artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer kanıtlarla dobutaminle aşırı beta-1 stimülasyonunun ağır hastalarda mortaliteyi arttırdığı da izlenmiştir (41). Diğer yandan beta-1 adreno reseptör blokajı uygulanmış farelerde isoproterenol gibi seçici olmayan beta adrenerjik agonistler ile miyokardiyal apoptozisin engellendiği de gösterilmiştir. Sepsis modeli oluşturulan ratlarda seçici beta-1 antagonist olan esmolol kullanımının miyokardiyal fonksiyonu ve oksijen tüketimini iyileştirdiği gösterilmiştir (42). Diyastol sonu volümde artış ve diyastolik fonksiyonda düzelleme kanıtlanmıştır. Sepsis tanılı hastalarda esmololün kalp hızını ve kardiyak debiyi düşürdüğü ve oksijen tüketimini değiştirmeden, doku oksijen sunumunda artışa neden olduğu ve organ perfüzyonunda değişiklik izlenmediği de gösterilmiştir (43). Bu bulgular ışığında sepsiste beta adrenerjik modülasyon (β 1 blokajı ve kısmen β 2 aktivasyonu) ile miyokardiyal fonksiyonun korunduğu düşünülmüştür (44).

β 1 reseptör agonistleri adenilat siklaz yoluyla siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumuna yol açar. Bu uyarı ile intraselüler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonları salınması ve miyokard hücrelerinde kontraksiyona neden olur. Hayati organların perfüzyonunu sürdürebilmek için fizyolojik bir yanıt olarak sempatoadrenerjik sistemin aşırı stimülasyonu ile yoğun katekolamin üretimi gerçekleşir. Bunun yanı sıra septik şoktaki hastalarda hipotansiyonun tedavisi amacıyla egzojen katekolaminler uygulanmaktadır. Sepsisin indüklediği enflamasyon ve salınan sitokinler, aşırı endojen katekolamin üretimi ve uygulanan egzojen katekolaminler sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla TS'nin gelişimi için önemli bir tetikleyici faktördür (Şekil 2).

Sepsis ilişkili Takotsubo Sendromu

Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda, miyokardiyal kontraktilitede biventriküler bozulma ile karakterize olan geçici miyokardiyal disfonksiyon yaygın olarak gözlenmektedir. Akut dolaşım yetmezliği gelişen, hemodinamik dengenin bozulduğu hastalarda, kalp kapak hastalıklarına, perikardiyal effüzyona ve akut koroner sendroma bağlı yaygın duvar hareket bozukluklarını dışlamak için rutin EKO kullanımı önerilir. Yapılan bir çalışmada, ekokardiyografik değerlendirme sonucunda erişkin septik şok hastalarının %60'ında yaygın sol ventrikül hipokinezisi olduğu göstermiştir (35). Septik şoktaki hastalarda gelişen akut miyokardiyal depresyon veya sol ventrikül disfonksiyonu TS tanımlaması yapılmadan uzun süre önce tarif edilmesine rağmen, bu tanımlama sonrası hastaların bir kısmının aslında TS olduğu ortaya konuldu. TS, septik şokta gözlenen kardiyomiyopatiye benzer şekilde, geri dönüşümlü sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gözlenen kardiyomiyopatidir. Pek çok fiziksel stres faktörünün yanı sıra TNF- α ve IL-6 gibi kardiyodepresan etkili sitokinlerin salınımı ve endojen ve egzojen katekolaminler bu patolojiyi tetikleyebilir (45,46). Sepsisin tetiklediği TS'li hastaların kardiyomiyopati kliniği sepsis dışı etiyojolojiye bağlı gelişen TS'ye benzer olmakla birlikte, bazı açılardan farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Yapılan retrospektif bir çalışmada sepsis nedeniyle gelişen TS'li hastaların yaş ortalamasının daha düşük olduğu, erkeklerde daha sık rastlandığı gözlenmiştir. Sepsis ilişkili TS hastalarında komplikasyonlar (%80) diğer topluluklara (%34,5) göre daha fazla görülmektedir (46,47). Sepsis hastalarında, sol ventrikülde ya da biventriküler görülen depresyon ve dilatasyonun geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir. Septik şoktaki hastalarda; ventriküler bozuklukların septik şok sonrası 10 gün içinde normale dönmeye başlaması, ventriküler dilatasyon ve ejeksiyon fraksiyonunun azalması gibi geri dönüşlü bulguların bulunması TS ile benzer olduğunu düşündürmektedir (2). Bu hastalarda gelişen sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonuna benzer şekilde hastaların %24-30'unda sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu da gösterilmiştir (3,35). İlginç olarak TS'li hastaların da %26'sında sağ ventrikül ile ilgili aynı sonuçlara ulaşılmıştır (48). Sepsis ile tetiklenen segmental sol ventrikül disfonksiyonunun sağ ventrikül anormallikleri ile birlikte düşünüldüğünde hastaların $\frac{1}{4}$ 'ünde geri dönüşümlü ventriküler disfonksiyon bulunması aslında TS'ninde özelliklerindedir (49).

Sepsis ve septik şokun tetiklediği TS oranının %1-27 oranında değiştiği yapılan farklı çalışmalarda bulunmuştur (46). TS tanısı olan hastalarda emosyonel ve fiziksel stres kadar, sepsis de tetikleyici faktör olmaktadır. Bu çalışmalarda sepsis ilişkili TS'nin mortalitesinin daha yüksek olduğu (%21,6-24) gösterilmiştir (47). Emosyonel ya da diğer fizyolojik stres faktörlerinin tetiklediği TS'li hastalardaki tipik

ve değişmez histopatolojik bulgular; kontraksiyon band nekrozu ve miyositolizisdir. Benzer şekilde septik şoktaki hastalarda da histopatolojik olarak kontraksiyon band nekrozu izlendiği ve bunun sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokardiyal hasarlanmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (50,51). Yapılan bu çalışmalar TS'nin, sepsisin tetiklediği miyokardiyal depresyonun tamamının olmasa da büyük bir çoğunluğunun nedeni olabileceğini iddia eden güçlü kanıtlar içermektedir.

Tedavi Yaklaşımları

Tedavisi ile ilgili kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi olgu serilerine dayanılarak yapıldığından, destek tedavisi ana prensibidir. EKG, EKO, acil koroner anjiyografi ve ventrikülografi ayırıcı tanı ve tedavi için önerilir. Yapılan bu görüntüleme yöntemleri ile sol ventrikül duvar hareket bozukluğunun yanı sıra sistolde ve diyastolde izlenen "apikal balonlaşma" tipiktir. Sepsis kaynaklı TS'de öncelikle etyolojide yer alan sepsisin güncel kılavuzlarda önerilen şekilde, hedefe yönelik sıvı, antibiyoterapi ve vazopressör/inotropik ajanlar ile tedavisi yapılmalıdır. Ayrıca TS'de kullanımı ile ilgili kesin kanıtlar olmamakla birlikte patogeneze yer alan aşırı beta adrenerjik aktivite artışı kısa etkili beta blokerler (esmolol vb.) kullanılarak kontrol altına alınabilir. Bu tedavi yaklaşımının, adrenerjik stimülasyonun minimum düzeyde devam etmesini sağlayarak, septik kritik hastalarda dektekolaminizasyon geliştirilmesi yönünden önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52). Akut fazda doz titrasyonu zor olsa da beta bloker kullanımının metabolizma, glikoz homeostazı ve sitokin ekspresyonu üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (9,53).

Tedavi için diğer bir seçenek inodilatör (inotropik ve vazodilatör etkili), kalsiyum duyarlaştırıcı ajan Levosimendan olabilir. Levosimendanın asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını arttırması ile ilişkilidir. Kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikler aktin-miyozin çapraz köprülerini güçlendirir. Hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmadan inotropik etki gösterebilmesi ve böylece adrenerjik inotropik ajanların neden olduğu hücre içi kalsiyum artışı ile ilişkilendirilen miyosit disfonksiyonu ve aritmi gibi yan etkilerinin olmaması en önemli özelliklerindedir (54,55). Etki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve sistolde inotropik etki sağlarken, diyastolde kalsiyum konsantrasyonu daha az olduğundan gevşeme bozulmaz. Levosimendan ayrıca koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyona neden olur, bu etkisini vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması ile gerçekleştirir. Tüm bu etki

mekanizmaları ile miyokardın oksijen tüketimini arttırmadan, kontraktıl performansta iyileşme ve vazodilatasyon nedeni olan Levosimendan hem önyükü hem de ardyükü azaltır. Ayrıca, koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi de söz konusudur (56).

Sonuç

Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde EKO incelemenin günlük pratikte sık kullanılması ve klinisyenlerin sepsis ve TS'nin klinik tablo olarak birlikte olabileceği konusunda farkındalıklarının artışı ile daha çok sepsis ilişkili TS tanısının klinik pratiğe girişine neden olmaktadır. Son dönemde, sepsis kaynaklı TS'ye yol açan olası etkenler arasında, tıpkı TS'de görülene benzer şekilde, stres faktörleri ve kardiyak sempatik aşırı aktivasyon sonucunda bölgesel katekolamin dağılımında bozulma ön plana çıkmaktadır. Ek olarak etiyolojide sepsis tedavisinde daha sıklıkla kullanılan vazopressör ajanlar (noradrenalin gibi) tetkleyici olabilir.

Sepsis ilişkili TS'de tedavi amaçlı kısa etkili beta blokerler ve levosimendan kullanımı denenmektedir. Sepsis ya da septik şoktaki hastalarda kardiyovasküler disfonksiyon için güncel klasik tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılan kısa etkili beta bloker ajanlar katekolaminlere bağlı oluşan istenmeyen etkileri azaltma işlevi görebilirler. Ayrıca enflamasyonu azaltarak kazanılmış immün yanıt üzerinde olumlu etkilerinden de sepsis ilişkili TS'de yararlanılabilir. Diğer bir tedavi seçeneği, inotropik ve vazodilatör etkili, kalsiyum duyarlaştırıcı ajan Levosimendan da gelecek vaad etmektedir.

Günümüzde sepsis ilişkili TS ile ilgili olgu serileri sunulmaya başlanmış olsa da patofizyolojisi, tanısı ve tedavisinde henüz netlik olmayan iki sendromun bir arada görülmesi söz konusudur. Bu konuda yapılacak deneysel ve klinik araştırmalara gereksinim olduğu açıktır.

Konsept: İsmail Cinel, **Dizayn:** İsmail Cinel, **Veri Toplama veya İşleme:** Mustafa Kemal Arslantaş, Gülbin Töre Altun, **Analiz veya Yorumlama:** Mustafa Kemal Arslantaş, Gülbin Töre Altun, İsmail Cinel, **Literatür Arama:** Mustafa Kemal Arslantaş, Gülbin Töre Altun, **Yazan:** Mustafa Kemal Arslantaş, İsmail Cinel, Gülbin Töre Altun, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774-5.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701-6.
- Tranter MH, Wright PT, Sikkil MB, Lyon AR. Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology. *Heart Fail Clin* 2013;9:187-96.
- Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-9.
- Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure Tokyo: Kagakuhyouronsya Co 1990:56-64.
- Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-62.
- Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, Barchielli A, Zampini L, Velluzzi S, et al. Natural history of tako-tsubo cardiomyopathy. *Chest* 2011;139:887-92.
- Richard C. Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care* 2011;1:39.
- Handy AD, Prasad A, Olson TM. Investigating genetic variation of adrenergic receptors in familial stress cardiomyopathy (apical ballooning syndrome). *J Cardiol* 2009;54:516-7.
- Kuroski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809-16.
- Hertting K, Krause K, Harle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol* 2006;112:282-8.
- Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008;124:283-92.
- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2003;96:563-73.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
- Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1723-8.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
- Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-42.
- Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-9.
- Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:2433-9.
- Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:103-12.
- Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003;89:1027-31.
- Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-86.
- Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, Azuma A, Matsubara H. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2005;19:435-45.
- Jim MH, Chan AO, Tsui PT, Lau ST, Siu CW, Chow WH, et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart Vessels* 2009;24:124-30.
- Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009;95:1436-41.
- Novo G, Giambanco S, Bonomo V, Sutera MR, Giambanco F, Rotolo A, et al. Troponin I/ejection fraction ratio: a new index to differentiate Takotsubo cardiomyopathy from myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;180:255-7.
- Ahmed KA, Madhavan M, Prasad A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012;23:259-64.
- Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2004;97:599-607.
- Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014;29:500-11.
- Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:358-65.
- Cinel I, Nanda R, Dellinger R. Cardiac dysfunction in septic shock. *Intensive Care Medicine*: Springer 2008:43-54.
- Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, Teboul JL. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:206-14.
- Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-31.
- Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1:6.
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
- Tavener SA, Long EM, Robbins SM, McRae KM, Van Remmen H, Kubes P. Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia. *Circ Res* 2004;95:700-7.

38. Knuefermann P, Sakata Y, Baker JS, Huang CH, Sekiguchi K, Hardarson HS, et al. Toll-like receptor 2 mediates Staphylococcus aureus-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart. *Circulation* 2004;110:3693-8.
39. Schmittinger CA, Wurzinger B, Deutinger M, Wohlmuth C, Knotzer H, Torgersen C, et al. How to protect the heart in septic shock: a hypothesis on the pathophysiology and treatment of septic heart failure. *Med Hypotheses* 2010;74:460-5.
40. Ren J, Wu S. A burning issue: do sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) directly contribute to cardiac dysfunction? *Front Biosci* 2006;11:15-22.
41. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
42. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 2005;33:2294-301.
43. Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 2006;139:686-94.
44. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13:230.
45. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:381-8.
46. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333-41.
47. Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
48. Heggemann F, Hamm K, Brade J, Streitner F, Doesch C, Papavassiliu T, et al. Right ventricular function quantification in takotsubo cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *PLoS One* 2014;9:103717.
49. S YH, Settergren M, Henareh L. Sepsis-induced myocardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Card Care* 2014;16:102-9.
50. Chidiac TA, Salon JE. Left ventricular segmental wall motion abnormality in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:594-8.
51. Schmittinger CA, Dunser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S, et al. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study. *Shock* 2013;39:329-35.
52. Enkhbaatar P. Beta-1 blockade in sepsis: what to expect? *Crit Care Med* 2013;41:2237.
53. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med* 2010;38:608-12.
54. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-7.
55. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001;276:9337-43.
56. Antonini M, Stazi GV, Cirasa MT, Garotto G, Frustaci A. Efficacy of levosimendan in Takotsubo-related cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:119-20.