

© Emre Sertaç Bingül,
© Günseli Orhun,
© Perihan Ergin Özcan,
© Figen Esen

Sepsis ve Septik Şokta Kalp Hızı Kontrolünün Oksijenizasyon ve Vazopresör İhtiyacı Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Pilot Çalışma

The Effect of Heart Rate Control on Oxygenation and Vasopressor Need in Sepsis and Septic Shock: A Pilot Randomized Controlled Study

Geliş Tarihi/Received : 27.12.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 19.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Emre Sertaç Bingül
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Günseli Orhun, Perihan Ergin Özcan, Figen Esen
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Dr. Emre Sertaç Bingül (✉),
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

E-posta : dremrebingul@gmail.com
Tel. : +90 554 424 88 22
ORCID ID : orcid.org/000-0002-8662-5380

ÖZ Amaç: Sepsis ve septik şoktaki hastalarda görülen sempatik hiperaktivasyonun en önemli parametresi olan dinlenim kalp hızının dakikada 95'ten az olacak şekilde kontrol edilmesinin oksijenizasyon, organ fonksiyonları, vazopresör ihtiyacı ve mortaliteye olan etkilerinin araştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz reanimasyon ünitesinde Haziran 2015 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında sepsis ve septik şok tanısıyla yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik β -bloker kullanan, yapısal kalp hastalığı veya kalıcı aritmisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bilgisayarlı sistem ile iki gruba randomize edildikten sonra çalışma grubundaki hastalara 4 gün boyunca kalp hızı 85 ile 95 vuru/dk arasında kalacak şekilde kısa etkili β 1-bloker (Esmolol) infüzyonu yapıldı. Her iki grupta 28 günlük mortalite, norepinefrin ihtiyacı ve oksijenizasyon parametreleri kaydedildi. Sonuçlar ön değerlendirme olarak sunulmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta dahil edildi. 27 hasta çalışma grubundaydı (Grup BB). Diğer hastalar kontrol grubunda (Grup NOBB) yer aldı. En sık sepsis nedeni pnömonydi ($p>0,05$). İki gruptaki APACHE II değerleri benzerdi ($p>0,05$). 28 günlük mortalite oranları çalışma grubunda azalmış olmasına rağmen örneklem sayısının yetersizliğine bağlı istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p>0,05$). Günlük takiplerde vazopresör ihtiyacı da azalma eğilimindeydi ($p>0,05$). 3. günde PaO₂/FiO₂ oranları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,05$). İnvazif mekanik ventilasyon, noninvazif mekanik ventilasyon, renal replasman tedavileri ve yatış süreleri açısından farklılık yoktu ($p>0,05$). Hastalarda intervansiyona bağlı kardiyak yan etki izlenmedi.

Sonuç: Bu pilot çalışmada kardiyoselektif β adrenerejik blokaj ile sepsis ve septik şokta kardiyak disfonksiyonun azalma eğiliminde olduğunu gözlemledik. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşen norepinefrin ihtiyacı ve laktat seviyeleri, 28 günlük mortalite oranlarında azalma ile uyumludur. Çalışma grubunda iyileşen oksijenizasyona rağmen İnvazif veya noninvazif mekanik ventilasyon sürelerinde gerileme izlenmedi. Sonuç olarak sepsiste β 1 reseptör blokajının organ fonksiyonları üzerine zararlı etkide bulunmadığını saptadık. Öte yandan kalp ve akciğer fonksiyonlarına faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, şok, esmolol, kalp hızı

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the effect of keeping resting heart rate below 95 bpm on oxygenation, organ function, vasopressor need and mortality in sepsis and septic shock.

Materials and Methods: Patients admitted to our intensive care unit with the diagnosis of sepsis or septic shock between June 2015 and July 2017 were included in the study. Patients with a history of chronic β -blocker usage, structural heart disease or permanent arrhythmia were excluded. Following randomization, patients in the study group were administered short-acting 1-blocker (Esmolol) infusion to achieve resting heart rates between 85 and 95 bpm for four days. 28-day mortality, vasopressor need and oxygenation parameters were recorded in both groups. The results are presented as preliminary evaluation.

Results: Fifty-two patients were included in the study. Twenty-seven patients were in the study group (Group BB) and the remaining patients were in the control group (Group NOBB). The most common cause of sepsis was pneumonia ($p>0.05$). APACHE II values were similar in both groups

($p>0.05$). Although 28-day mortality rates decreased in the study group, no statistical significance was observed due to insufficient sample size ($p>0.05$). The need for vasopressors also tended to decrease on daily follow-up ($p>0.05$). PaO₂/FiO₂ ratios were higher in the study group than in the control group on Day 3 ($p<0.05$). There was no difference in terms of invasive mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation, renal replacement therapy durations and length of stay ($p>0.05$). No cardiac adverse effects were observed related to the intervention.

Conclusion: In this pilot study, we observed that cardioselective β adrenergic blockade might attenuate sepsis-related cardiac dysfunction. Decreased norepinephrine requirements and lactate levels, although not statistically significant, were consistent with a decrease in 28-day mortality rates. Despite better oxygenation, mechanical ventilation durations did not differ in study group. In conclusion, we found that β 1 receptor blockade did not have any detrimental effect on organ functions in sepsis. Moreover, it may be beneficial for cardiac and respiratory functions.

Keywords: Sepsis, shock, esmolol, heart rate

Giriş

Dinlenme kalp hızı (DKH); vücudun bazal enerji ihtiyacını gösteren önemli bir metabolik indikatördür. Kalp hızı düşük olan canlılarda metabolizma hızı daha yavaş ve yaşam süresi daha uzundur(1). İnsanlar yüksek dinlenme kalp hızına rağmen görece uzun yaşam süreleri ile memeliler arasında istisna oluştursa da benzer bir ilişkiden söz edilebilir. Kardiyak ritmin birçok düzenleyicisi vardır. Ekstrinsik regülasyonundan büyük oranda otonom sinir sistemi sorumludur. Sempatik ve parasempatik sistem "gaz-fren" benzeri bir mekanizmayla çalışarak; çeşitli stres durumları karşısında kalp hızında varyabilite oluşturur ve ritmin belirli sınırlar arasında kalmasını sağlar. Eğer sempatik sistem aşırı aktiflenirse bu varyabilite azalır ve DKH yüksek seyretme eğilimine girer(2). Fizyolojik olarak normal kalp ve hipertrofik yetmezlikli kalbin "birim ağırlık başına tükettiği" oksijen miktarı aynıdır(3). Fakat sempatoadrenerjik aktivite artışı ile kalbin enerji tüketimi artar. Dolayısıyla sempatik sistemin baskılanması ile kardiyak ritmi düşürerek miyokardın metabolik ihtiyacını azaltmak insan ömrünü uzatabilir. Sağlıklı popülasyonda yapılan geniş çaplı araştırmalar da yüksek seyreden DKH'nın koroner arter hastalığı (KAH), miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(4-7). Dinlenme halindeki kalp hızı kardiyovasküler mortalite için "bağımsız" risk faktörüdür(8-10).

Son tanımıyla sepsis; enfeksiyon nedeniyle oluşan sistemik inflamasyon ve otonom disfonksiyonun neden olduğu organ yetmezliği durumu olarak nitelendirilmektedir(11). Sempatik sistemin aşırı stimülasyonu organizmada ciddi bir katekolamin fırtınası yaratır ve metabolik hızı artırarak oksijen tüketimini artırır. Birçok organda olduğu gibi kalpte de işlevsel bozukluk oluşur. Taşikardi bunun en sık belirtilerindendir(12). Ağrı, ajitasyon, anemi, hipovolemi gibi sebepler dışlansa da taşikardi sebat eder. β -blokerler hem kardiyak ritmi düşürerek hem de adrenerjik yanıtın miyokarda toksik etkisini

baskılayarak sepsise bağlı kalp yetmezliğini tedavi etmede fayda gösterebilir(13, 14).

Bu çalışmada amacımız; sepsis ve septik şoktaki hastalarda kardiyak ritmin β 1 selektif ilaçlarla 95 vuru/dk'nın altında sıkı kontrolünün 28 günlük mortalite, doku oksijenizasyonu, organ yetmezliği ve vazopresör ihtiyacı üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Dosya no:2015/943) onay alındıktan sonra Haziran 2015 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında yürütüldü. Dahil edilen her hasta için yakınlarından sözlü ve yazılı onam alındı. Randomizasyon bilgisayarlı yöntem (www.graphpad.com/quickcalcs) ile yapıldı ve uygunluk kriterlerine göre hastalar sırayla çalışmaya alınarak 2 gruba ayrıldı. Merkezimizin reanimasyon ünitesinde takip edilen 18 yaşından büyük, sinüs ritminde seyreden, sepsis veya septik şok tanılı hastalar dahil edildi. Yapısal kalp hastalığı veya kalıcı aritmisi olan, daha öncesinde kronik β -bloker kullanan hastalar, 18 yaşından küçük veya gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalara sepsis tanısı konulduktan sonra radial arter kateterizasyonu ile invazif basınç monitorizasyonu ve subklavyen santral ven kateterizasyonu yapıldı. En geç 3 saat içerisinde olası odak kültürleri gönderilerek antibiyoterapi başlandı, bu esnada santral venöz basınç 4 mmHg üzerinde olacak şekilde yeterli kristalloid (En az 30 ml/kg dengeli kristalloid) verildi. Hemoglobin değeri 8 g/dL'den az olmayacak şekilde kan ürünü replasmanı yapılarak hemodinamik stabilizasyon ve standardizasyon sağlandı. Hipotansif seyreden hastalarda ise ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg'nin üzerinde olacak şekilde vazopresör desteği uygulandı.

Giriş parametreleri olarak KTA, OAB, SOFA skoru, APACHE II skoru, C-Reaktif Protein (CRP), laktat, PaO₂/FiO₂

oranı, norepinefrin dozu kaydedildi. Bundan sonraki 4 gün boyunca birinci gruptaki hastalara (Grup BB); KTA'nın 95 vuru/dk'nın üzerinde seyretmesi durumunda 5 ml/saat esmolol infüzyonu başlandı. Saatte 5 ml'lik artışlarla hedef ritm olan 85 ile 95 vuru/dk aralığında kalp hızı kontrolü sağlanmaya çalışıldı. Maksimum infüzyon dozu ise 100 mcg/kg/dk olarak belirlendi. Hedeflenen ritm aralığında 1 saat boyunca devamlılık sağlandığında esmolol infüzyonu durduruldu. Kontrol grubunda (Grup NOBB) ise hemodinamiyi bozmadığı sürece ritme müdahale edilmedi. Takip eden 4 gün sabah ziyaretinde (08:00 AM) yukarıda sayılan parametrelere ek olarak önceki günün norepinefrin ihtiyacı mcg/kg/dk olarak kaydedildi. 24 saatlik toplam uygulanan norepinefrin dozu hastanın ağırlığına (kg) ve toplam dakika sayısına bölünerek bu ortalama infüzyon dozu elde edildi.

Primer çıktı; mortalite oranlarında %30'luk iyileşme gözlemlenmektedir. Buna göre %80 güçte α değeri 0,05 iken yapılan hesaplamada örneklem sayısı grup başına 68 hasta idi. Mevcut çalışmamıza dahil edilen 52 hasta ile sonuçları ön değerlendirme olarak sunmaktayız.

Sekonder çıktı ise 4 günlük takip süresince vazopresör tedavi ihtiyacında azalma, doku oksijenizasyon parametrelerinde iyileşme ve invazif mekanik ventilasyon (IMV), noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV), renal replasman tedavisi (RRT) gibi organ desteği ihtiyacında azalma gözlemlenmektedir.

İstatistik değerlendirmeler "Statistical Package for the Social Sciences for Mac ver 15" (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) bilgisayar programı ile yapıldı. Yaş, cinsiyet, enfeksiyon odağı gibi demografik veriler için "Pearson Ki-kare" testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro Wilk" testi ile tespit edildikten sonra iki gruptaki bağımsız değişkenler "Independent Samples t-test" ile karşılaştırıldı. Parametrelerin kendi içinde günler arasındaki değişimini değerlendirmek için ise "Tekrarlanmış ölçümler için varyans analizi- Multivariate ANOVA" kullanıldı. Giriş dinlenim kalp hızı ile hedef kalp hızına ulaşım süresi arasındaki ilişki "Kruskal Wallis" testi ile değerlendirildi.

Bulgular

27 hasta çalışma grubunda, 25 hasta kontrol grubunda yer aldı. Hastalar randomizasyon öncesi uygunluk kriterlerine göre dahil edildiği için randomizasyondan sonra hasta çıkarılmadı (Şekil 1). Yaş ve cinsiyet olarak gruplar benzerdi ($p>0,05$). İki grupta da en sık enfeksiyon odağı akciğerdi

($p>0,05$). Hastalığın ciddiyetini değerlendirmek üzere ilk gün bakılan APACHE II skorları açısından da farklılık yoktu. Grup BB'de bu skor ortalama $19,7\pm 6,1$ iken Grup NOBB'de $20,5\pm 6,4$ idi ($p>0,05$) (Tablo 1). Her iki grupta da takipler boyunca günlük ortalama CVP değerleri ve ateş değerleri benzerdi (Tablo 2).

Giriş dinlenim kalp hızı ile hedef ritme ulaşmakta geçen süre arasında ilişki yoktu ($p=0,125$). Grup BB'de 6 hastanın giriş kalp hızı 95 vuru/dk'nın altındaydı ve takip eden 4 günde bu limitin üzerine çıkmadı. Dolayısıyla esmolol infüzyonu yapılmadı. Bu hastalarda 28 günlük mortalite oranı 0'dı. 9 hastada 24 saatte, 6 hastada 48 saatte, 2 hastada 72 saatte, 1 hastada ise 96 saatte hedef dinlenim kalp hızı olan 95 vuru/dk'ya ulaşıldı (Tablo 3). Yine bu grupta 3 hastada (%11) belirlediğimiz maksimum doz (100 mcg/kg/dk) esmolol infüzyonuna rağmen hedef dinlenim kalp hızına ulaşamadı. Bu 3 hastada 28 günlük mortalite oranının 0 olması dikkati çekmektedir. Konvansiyonel tedavi alan Grup NOBB'de ise sadece 7 hastada (%28) kalp hızında hedeflenen azalma sağlanamadı. Esmolol infüzyonuna bağlı iki grup arasındaki anlamlı farklılık ise ancak 4. güne gelindiğinde ortaya çıktı ($p<0,05$). Bunu; yapmış olduğumuz dikkatli titrasyon ve limitli esmolol kullanımına bağladık. Ortalama arteriyel basınçlar açısından ise iki grubun günlük seyirleri benzerdi ($p>0,05$). Takipler boyunca SOFA skorları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

Grup BB hastaları çalışmaya dahil edildiklerinde ortalama laktat değeri 2,89 mmol/L idi. Grup NOBB hastalarında ise bu değer ortalama 2,40 mmol/L idi. 4 günlük takibin sonuna gelindiğinde çalışma grubunda ortalama laktat 1,47 mmol/L'ye tedrici olarak düşerken; Grup NOBB'de 1,97 mmol/L



Şekil 1. Akış diyagramı

ye dalgalı bir seyirle geriledi (Şekil 2). Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 4).

Oksijenizasyondaki değişiklikleri değerlendirmek için hastaların günlük Horowitz oranlarını kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırdık. Takibin 4. günü çalışma grubunda giriş değerlerine göre iyileşme mevcuttu ($p < 0,05$). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise 3. günde Grup BB'de diğer gruba oranla belirgin düzelme vardı ($p < 0,05$); fakat 4. günde

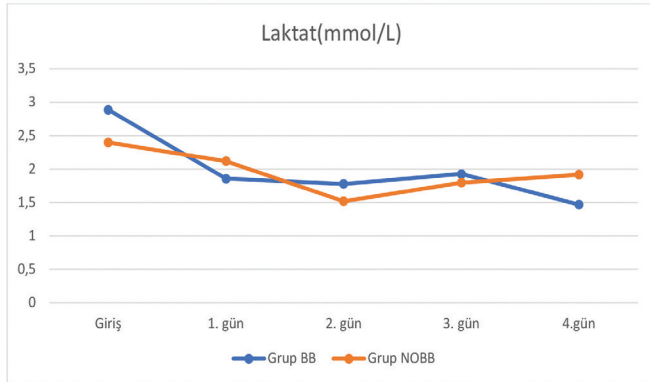
bu istatistiksel anlamlılığın devam etmediğini belirtmek gerekir ($p = 0,053$) (Tablo 4).

İnflamasyona dair takip ettiğimiz CRP değerleri gruplar arası giriş ve takip günlerinde anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0,05$) (Tablo 4). Fakat Grup NOBB'de ilk bakılan ortalama CRP değeri (226 ± 150 mg/L) Grup BB hastalarının ilk bakılan ortalama CRP değerinden (184 ± 134 mg/L) yüksekti. Yine

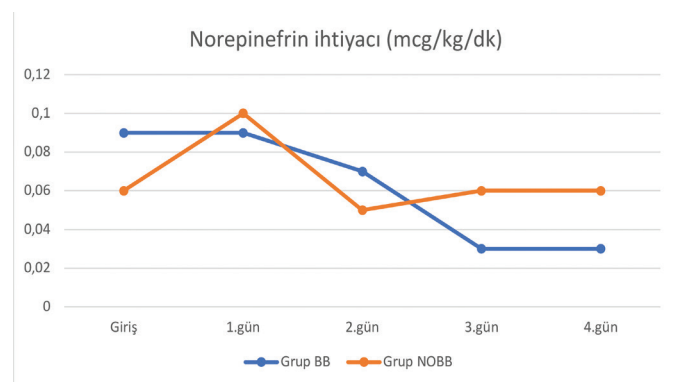
Tablo 1. Hasta karakteristikleri. Veriler ortalama \pm standart sapma veya sayı (%yüzde) olarak verildi

	Grup BB (n = 27)	Grup NOBB (n = 25)	p değeri
Yaş, yıl	46.6 \pm 18.6	55.5 \pm 15.6	0.071*
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	10	8	0.703*
Erkek, n(%)	17	17	
Enfeksiyon Odağı			
Pnömoni, n (%)	17	16	0.535*
Akut batin, n (%)	9	5	
İYE, n (%)	1	1	
Menenjit, n (%)	-	1	
Yumuşak doku enfeksiyonu, n (%)	-	1	
Kateter enfeksiyonu, n (%)	-	1	
Kesin Tanı			
Sepsis, n (%)	15 (%)	8 (%)	0.204*
Septik şok, n (%)	12 (%)	17 (%)	
Girişte hipotansiyon			
Var, n (%)	14 (%)	18 (%)	0.136*
Yok, n (%)	13 (%)	7 (%)	
APACHE II Skoru	19.7 \pm 6.1	20.5 \pm 6.4	0.65**

* Ki-kare testi ile
**Bağımsız gruplarda t-testi ile



Şekil 2. Takip süresince ortalama laktat düzeyleri



Şekil 3. Takip süresince ortalama norepinefrin ihtiyacı

Grup NOBB'de konvansiyonel tedavi ile 2. günden 3. güne geçişte anlamlı düşüş gerçekleşmişti ($p<0,01$). Çalışma grubunda ise anlamlı düzelmeye 3. günden 4. güne gelindiğinde ortaya çıktı ($p<0,05$).

Sekonder çıktılarımızdan olan norepinefrin ihtiyacını incelediğimizde; Grup BB'de giriş değeri olan $0,09\pm 0,18$ mcg/kg/dk infüzyon hızının 4. günde ortalama $0,03\pm 0,06$ mcg/kg/dk 'ye gerilediğini farkettilik. Diğer grupta ise sabit bir seyir vardı ve başlangıç değeri $0,06\pm 0,08$ mcg/kg/dk olan infüzyon hızı dalgalı bir seyirle son gün tekrardan ortalama $0,06\pm 0,17$ mcg/kg/dk olacak şekilde devam etti. Bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Yine de esmolol infüzyonu alan hastalarda norepinefrin kullanımında azalma eğilimi göze çarpmaktadır (Şekil 3).

Morbidite ile ilişkili olarak bakılan invazif mekanik ventilasyon, noninvazif mekanik ventilasyon ve renal

replasman tedavisi süreleri benzerdi. Yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinde farklılık yoktu ($p>0,05$). 28 günlük mortalitede Grup BB'nin %22'lik oranla Grup NOBB'ye (%28) göre daha düşük olduğunu gözlemledik. Yoğun bakım içi genel mortalite ise benzer şekilde Grup BB'de (%33) Grup NOBB'ye (%44) göre daha azdı ($p>0,05$) (Tablo 5). Mortalite ve bahsi geçen diğer parametrelerde yapılan intervansiyonla birlikte "iyileşmeye" eğilim olsa da istatistiksel anlamlılıktan bahsedebilmek için hasta sayısının daha fazla olması gerekmektedir.

β -bloker ilaçların en sık karşılaşılan yan etkileri bradikardi ve hipotansiyondur. Kullanılan esmolol dozu ve infüzyon süresi ile ilişkili olarak takipler esnasında hiçbir hastada aritmi, bradikardi, hipotansiyon gibi major kardiyak yan etkiler gözlenmedi.

Tablo 2. Takip süresince gruplardaki santral venöz basınç ve ateş değerleri

	Grup BB (Ort ± STD)	Grup NOBB (Ort± STD)	p değeri
CVP Giriş (mmHg)	9,56 ± 5,4	11,55 ± 3,1	0,28
CVP 1. Gün (mmHg)	9 ± 5,5	12,1 ± 4,5	0,13
CVP 2. Gün (mmHg)	9,7 ± 4,1	10,1 ± 4,7	0,85
CVP 3. Gün (mmHg)	11,3 ± 5,1	9,6 ± 2,1	0,47
CVP 4. Gün (mmHg)	9,3 ± 3,8	11,4 ± 4,3	0,32
Ateş Giriş (°)	37,73 ± 1,11	37,46 ± 1,07	0,38
Ateş 1. Gün (°)	37,66 ± 1	37,68 ± 0,79	0,93
Ateş 2. Gün (°)	37,09 ± 1,31	37,55 ± 0,71	0,12
Ateş 3. Gün (°)	37,38 ± 1,39	37,39 ± 1,08	0,97
Ateş 4. Gün (°)	37,22 ± 1,19	37,43 ± 0,97	0,5

Tablo 3. Çalışma grubunda hedef ritme ulaşım süresi ve ortalama dozları

Grup BB			
95 Vuru/dk'lık hedefe ulaşma süresi	Hasta sayısı (n)	Hedefe ulaşıldığında tüketilen esmolol dozu (mg/kg)	28 günlük mortalite (n-%)
Esmolol ihtiyacı olmayanlar	6	-	0-0
24 saatte hedefe ulaşan	9	35 [3-61] Median [Min-Maks]	2-22
48 saatte hedefe ulaşan	6	59,5 [28-102] Median [Min-Maks]	2-33
72 saatte hedefe ulaşan	2	116,5 ± 28,9 Ort±STD	1-50
96 saatte hedefe ulaşan	1	168	0-0
Hedefe ulaşamayan	3	430,3 ± 26,2 Ort±STD	0-0

Tablo 4. Bulgular. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi			
	Grup BB (n = 27)	Grup NOBB (n = 25)	p değeri
KTA (vuru dk-1)			
Giriş	113.4 ± 18.4	118.2 ± 19	p = 0.36
1. Gün	100.1 ± 16.5 **	103 ± 21.4 *	p = 0.58
2. Gün	95.3 ± 16.9	94.8 ± 17.9	p = 0.92
3. Gün	93.5 ± 17.7	97.1 ± 17.9	p = 0.48
4. Gün	87.8 ± 15.4 ^b	99 ± 21.9 ^a	p = 0.049
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)			
Giriş	81.6 ± 18.2	73.2 ± 14.8	p = 0.07
1. Gün	83.4 ± 16.5	79.9 ± 11.6	p = 0.38
2. Gün	86.5 ± 17.5	83.2 ± 9.3	p = 0.39
3. Gün	83.5 ± 15.2	83.1 ± 12	p = 0.92
4. Gün	84.2 ± 10.5	82.4 ± 12.7	p = 0.59
SOFA Skoru			
Giriş	5.7 ± 3.8	6.5 ± 3.5	p = 0.45
1. Gün	5.8 ± 3.9	6 ± 3.5	p = 0.82
2. Gün	6.1 ± 5.4	5.4 ± 3.8	p = 0.58
3. Gün	6.1 ± 5.5	6 ± 3.4	p = 0.9
4. Gün	5.5 ± 5	5.4 ± 3.7	p = 0.96
CRP (mg L-1)			
Giriş	184 ± 134	226 ± 150	p = 0.29
1. Gün	196 ± 127	209 ± 116	p = 0.69
2. Gün	175 ± 120	210 ± 123	p = 0.29
3. Gün	152 ± 108	166 ± 121 **	p = 0.68
4. Gün	123 ± 88 *	150 ± 104	p = 0.35
Laktat (mmol L-1)			
Giriş	2.89 ± 2.93	2.40 ± 3.07	p = 0.55
1. Gün	1.86 ± 1.48 *	2.12 ± 2.05	p = 0.6
2. Gün	1.78 ± 2.05	1.52 ± 1.35 *	p = 0.58
3. Gün	1.93 ± 2.55	1.8 ± 0.96	p = 0.81
4. Gün	1.47 ± 0.83	1.92 ± 1.56	p = 0.23
P/F Oranı			
Giriş	283.4 ± 131	261 ± 102.7	p = 0.49
1. Gün	312.5 ± 126.5	284.2 ± 90	p = 0.35
2. Gün	332.6 ± 107.6	292.8 ± 101	p = 0.17
3. Gün	351.2 ± 84.8	271.6 ± 107.1	p = 0.007
4. Gün	347.3 ± 74.8 ^a	295.7 ± 94.1	p = 0.053
NE Dozu (mcg kg-1 dk-1)			
Giriş	0.09 ± 0.18	0.06 ± 0.08	p = 0.49
1. Gün	0.09 ± 0.13	0.1 ± 0.16	p = 0.77
2. Gün	0.07 ± 0.1	0.05 ± 0.1	p = 0.64
3. Gün	0.03 ± 0.06 *	0.06 ± 0.11	p = 0.19
4. Gün	0.03 ± 0.06	0.06 ± 0.17	p = 0.34
* Multivariate ANOVA ile bir önceki günle kıyaslandığında p<0.05			
** Multivariate ANOVA ile bir önceki günle kıyaslandığında p<0.01			
^a Multivariate ANOVA ile giriş günüyle 4. gün kıyaslandığında p<0.05			
^b Multivariate ANOVA ile giriş günüyle 4. gün kıyaslandığında p<0.01			

Tablo 5. Çıkış verileri özet tablo			
	BB Grubu (n =27)	Grup NOBB (n = 25)	P değeri
Hedef ritme ulaşıldı mı?	24 Evet 3 Hayır	18 Evet 7 Hayır	p = 0,123 (ki-kare)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	18.3 ± 18.9 Ort ± STD	16 ± 14.6 Ort ± STD	p = 0.64 (t-test)
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	5.2 ± 5.4 Ort ± STD	6.5 ± 9 Ort ± STD	p = 0.69 (t-test)
RRT Süresi (gün)	10.8 ± 8 Ort ± STD	9.1 ± 8.2 Ort ± STD	p = 0.63 (t-test)
28 günlük mortalite oranı	21 sağ 6 ölü (%22)	18 sağ 7 ölü (%28)	p = 0,631 (ki-kare)
Çıkış şekli	18 sağ 9 ölü (%33)	14 sağ 11 ölü (%44)	p = 0,430 (ki-kare)
Yatış Süresi (gün)	21 ± 19 Ort ± STD	21.1 ± 19.3 Ort ± STD	p = 0.98 (t-test)

Tartışma

Bu çalışmada kalp hızını otonomik disregulasyonu yönlendirmede bir parametre olarak seçtik. Esmolol genellikle infüzyona başlanmadan önce 1 mg/kg'lık intravenöz bolus olarak uygulanır. Burada ise olası hipotansiyondan kaçınmak için bolus doz uygulaması yapılmadı. Bu sayede Grup NOBB'de ritm kontrolünün Grup BB'ye oranla daha erken (2.gün) ortaya çıktığını gözlemledik. Her ne kadar bu fark istatistiksel olarak anlamsız olsa da kaynak eliminasyonu ve erken antibiyoterapinin otonomik kontrolü sağladığını düşünüyoruz. Adrenerjik blokajın yarattığı farklılık ise ancak 4. günde anlamlı hale gelmiştir. Küçük titrasyonlarla esmolol infüzyonunun inflamasyon yanıtını konvansiyonel yönetime göre ilerleyen günlerde daha stabil kıldığı kanaatindeyiz.

Şüphesiz elde ettiğimiz en önemli bulgulardan biri, kısa etkili kardiyoselektif β bloker olan esmololün sepsiste vazopresör ihtiyacında azalma sağladığıdır. Ek olarak hastaların 28 günlük mortalite oranlarında düşme izlenmiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdır fakat verilerin seyri değerlendirildiğinde yeterli hasta sayısına ulaşırsa bu farklılık anlamlı hale gelebilir. Pilot nitelikte olan bu çalışmada sonuçlar ön değerlendirme olarak verilmiştir. Uyguladığımız protokole benzer başka bir çalışmada, septik şok hastalarında yapılan kalp hızı kontrolü neticesinde buradakine paralel sonuçlar rapor edilmektedir(15). Ne var ki 154 hastada yapılan bu

randomize kontrollü klinik çalışmada, kontrol grubundaki 28 günlük mortalitenin %81 gibi yüksek bir oran olması şaşırtıcıdır; fakat esmolol infüzyonu ile birlikte vazopresör ihtiyacının azaldığını, atım hacmi ve sistemik vasküler rezistans indeksin (SVRI) iyileştiğini tespit etmişlerdir(15). Sonuçları umut vaatse de hasta seçimi ve grupların homojenliği açısından soru işaretleri barındıran bu çalışmada kontrol grubu hastalarının başlangıçtaki kondisyonlarının daha kötü olması, mortalitede iki grup arasında büyük farklılığın ortaya çıkmasına neden olmuştur(16). Bu yönüyle değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların daha homojen bir özelliğe sahip olduğu söylenebilir. Mortalite oranlarını karşılaştırdığımızda, β1-bloker ile müdahale ettiğimiz grupta %33 olan mortaliteyi Grup NOBB'de %44 olarak tespit ettik. Bu fark hasta sayısının yetersizliğinden dolayı istatistiksel anlamlılık barındırmasa da düşüş trendi önemlidir. Kaldı ki bahsedilen çalışma ile kıyaslandığında mortalite oranlarının septik şok için rapor edilmiş oranlarla kıyaslanabilir olması, klinik araştırmamızın realitesini ortaya koymaktadır. β blokerlerle yapılan bir diğer çalışmada ise Schmittinger ve ark. retrospektif olarak milrinon ile birlikte oral metoprolol kullanımını incelemişler; kalp hızı düşse de kardiyak indeksin korunduğunu ve vazopresör kullanımında belirgin azalmanın olduğunu vurgulamışlardır(17). Görüldüğü üzere literatürdeki araştırmaların bulguları çalışmamızla paralellik göstermektedir.

İzole olarak kalp hızını düşürmek büyük ihtimalle sağkalıma etkisiz olacaktır. Ivabradin sinoatriyal noddaki I_f kanallarını bloke ederek kontraktiletiyi etkilemeden kalp tepesini azaltan ve etkili ritm kontrolü yapan bir ilaçtır. Ivabradin kullanılarak yapılan araştırmalarda gerek kalp yetmezliği gerekse multipl organ disfonksiyonunda klinik fayda izlenmemiştir (18, 19). β -antagonist ilaçlar ise atriyoventriküler iletiyi yavaşlatırken miyokardın oksijen tüketimini düşürür. Bu da pratikte kalbin daha efektif çalışmasını sağlar. Grup BB'ye baktığımızda girişteki dinlenme kalp hızı ile hedef kalp hızına ulaşım süresi açısından ilişki yoktu. 6 hastada esmolol ihtiyacı olmadan 4 günlük takip tamamlanmış ve 28 gün içerisinde mortalite gözlenmemiştir. Dikkat çekici olan ise taşikardinin esmolol infüzyonu ile baskılanamadığı 3 hastada 28 günlük mortalite oranı 0'dı. Dolayısıyla tedavide belli bir ritme ulaşılmadansa ritmin belli bir oranda azaltılmasının hedeflenmesi daha faydalı olabilir. Esmolol gerektirmeyen hastaların prognozlarının iyi olması beklediğimiz bir sonuçtu. Fakat esmolol ile ritm kontrolü gerçekleşmeyen hastaların klinik sonuçlarındaki iyiliği dolaylı sistemik etkilere bağladık. Hastaların kardiyak rezervi taşiaritmiyi tolere edecek ölçüde iyiyse β 1-bloker ilaçların ekstrakardiyak etkileri morbiditeyi azaltıyor olabilir. Gelecekte kalp hızındaki oransal azalmaların klinik çıktılara etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar bu konuda fikir verebilir.

β adrenerjik reseptörlerin aktivitesi kendi içerisinde denge oluşturur. β 1 aktivitesi ile TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artarken; β 2 reseptörlerin çalışması bu salınımı suprese eder(20). Sepsiste ise bir sitokin fırtınası durumu söz konusudur. Dolayısıyla β 1 reseptörler selektif olarak bloke edildiğinde büyük ihtimalle β 2 aktivitesi ön plana çıkacak ve yaygın inflamasyonun azalmasını sağlayacaktır. Suzuki ve ark. ratlarda yaptığı hayvan deneyleri de bunu destekler nitelikte sonuçlar vermiştir. Esmolol infüzyonu uygulanan ratlarda sistemik dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler azalmıştır(20, 21). Bu çalışmada ise Grup BB'de inflamasyonun belirgin gerilediğini söylemek güçtür. Her iki grupta CRP değerleri benzer oranlarda azalmış, dahası kontrol grubunda konvansiyonel yaklaşım ile daha erken düzelmeye gözlenmiştir. C reaktif proteinin çevresel birçok faktörden etkilenmesi uygun değerlendirme yapılmasına engel olmaktadır. Öte yandan çalışmamızdaki lökosit verileri birçok hastada ortaya çıkan kemik iliği depresyonu nedeniyle normal dağılım göstermemekteydi. Bu sebeple burada belirtilmedi. İnflamatuvar sitokinlerin kanda kantitatif ölçümleri organizmadaki inflamasyon yükünü göstermek açısından en

faydalı yöntem olurdu. Bu ölçümlerin yapılmaması en önemli limitasyonlarımızdan biridir.

Bireylerde sempatoadrenerjik yükün miktarını hesaplayabilmek mümkün değildir. Hipotezimizi kurarken amacımız aşırı katekolamin salınımının etkisini baskılamaktır. Bu amaçla birçok çalışmada olduğu gibi endikasyon dahilinde kısa etkili, kardiyoselektif, organ yetmezliğinde güvenle kullanılabilen bir ilaç olan esmololü tercih ettik(22, 23). Çalışmamızda hastalarda yan etkiye rastlamadık. Literatürdeki diğer araştırmalarda da β 1-bloker kullanımına bağlı major kardiyak yan etki gözlenmemiştir(15, 17, 24). Ek olarak; kontrol grubunda 4 günlük takip süresince hiçbir hastada taşikardinin tetiklediği hipotansiyona rastlanmadı. Bu sebeple antiaritmik müdahalesi yapılmadı. Akut hipotansiyon gelişseydi; nondihidropirin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile ritm kontrolü yapılacak ve lüzum halinde ek vazopresörler (efedrin gibi.) ile normotansiyon sağlanmaya çalışılacaktı.

Ekstrakardiyak manifestasyonlar açısından değerlendirdiğimizde ise intervansiyon grubunda oksijenizasyonda iyileşme mevcuttu. Jeneralize inflamasyonun baskılanması akciğerde şantlaşmayı azaltarak ventilasyon-perfüzyon oranını iyileştiriyor olabilir; fakat yapılan IMV ve NIMV sürelerinde farklılık bulunmadığından klinik olarak gözle görülür bir fayda izlenmedi. Daha fazla sayıda hasta ile randomize kontrollü çalışma yapmanın gerekliliği açıktır. Örnek olarak etyolojiden bağımsız akut solunum yetmezlikli 314 yoğun bakım hastasının değerlendirildiği BASEL II-ICU çalışmasında halihazırda oral β -bloker kullanan hastaların hastane içi ve 1 yıllık mortalite oranlarının daha az olduğu ortaya konmuştur(25). Hastaların çoğunda kalp yetmezliğine eşlik eden primer akciğer patolojisi bulunması teorik olarak β -blokerlerin akciğer hastalarında kullanılmaması fikrine kontrast oluşturmaktadır. Benzer şekilde 296 hastalık başka bir prospektif gözlemsel çalışmada da öncesinde kronik β -bloker kullanan sepsis hastalarının 90 günlük mortalite oranlarının kullanmayanlara göre daha az olduğu belirlenmiştir(26). Bu bilgilerden ileri gelerek solunumsal problemleri olan hastada β -adrenerjik blokajdan kaçınmanın klinik pratikte yersiz olduğu söylenebilir. Sepsiste ilerleyen günlerde dokular arası sıvı değişimi, yeni gelişen ateletaziler ve infiltrasyonlar Horowitz oranlarında azalmaya sebep olabilir. Bu çalışmada 4. güne gelindiğinde oksijenasyondaki anlamlı farklılığın bozulması hastaların labil klinik durumuna bağlanmıştır. Öte yandan adrenerjik blokajın hipoksi eğilimi yaratmaması önemli bir bulgudur.

Çalışmamızın diğer bir limitasyonu örneklem sayısının azlığıdır. Literatürdeki diğer randomize kontrollü araştırmalara bakıldığında hasta sayısını yüksek tutmakta zorlandıklarını görmekteyiz. Bunun nedeni yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda kardiyak yapısal patolojilerin sık bulunması ve birçoğunun halihazırda β bloker kullanıyor olmasıdır. Biz de kısıtlı hasta sayımızla yaptığımız bu çalışmayı ön değerlendirme olarak sunmak istedik.

Diğer bir önemli limitasyon ise kardiyak debi ölçüm yöntemlerini kullanmayışımızdı. Ekokardiyografi noninvazif bir yöntem olması nedeniyle güvenle kullanılabilir ve kuşkusuz kalbin pompa fonksiyonu hakkında önemli bilgiler verebilirdi; fakat uygulayıcıya göre öznellik göstermesi çalışmanın standardizasyonu açısından dezavantajlıydı. Transpulmoner termodilüsyon ise kardiyak debiyi sayısal değerlerle net olarak ortaya koyması açısından fayda gösterebilirdi; fakat invazif ve pahalı bir monitorizasyon yöntemi olması nedeniyle tercih etmedik.

Çalışmamız körleme açısından uygun dizayna sahip değildi. Tarafımızca yapılan intervansiyonlar ve neticedeki değerlendirmeleri potansiyel olarak bias oluşturabilirdi. Yine de bilgisayarlı randomizasyonla seçtiğimiz klinik olarak benzer

hastalarda ritme uygulanan intervansiyonun komorbiditelere (IMV, NIMV, RRT, yatış süreleri) etkisini araştırmamız bu çalışmanın güçlü yanı olarak söylenebilir.

Sonuç

Hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklı istatistiksel anlamlılığı ortaya koymaksa da mortalite oranlarında iyileşme izlediğimiz çalışma grubu hastalarında β 1-bloker infüzyonunun kalp ve diğer organ fonksiyonlarına olumsuz etkisi olmadığını tespit ettik. Çalışma grubumuzdaki laktat ve vazopresör ihtiyacının düşüşü; mortalite oranlarındaki düşüşle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca iyileşen oksijenasyon parametreleri akciğer dokusunda inflamasyonu azalttığımızı ve görece iyi ventilasyon-perfüzyon oranı yakaladığımızı gösteriyor olabilir. Şu an için mevcut araştırmalar ve verilerle kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. Multisentrik randomize kontrollü çalışmaların gerekliliği açık olsa da yoğun bakım pratiğinde β -bloke edici ajan kullanımının zarardan ziyade fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz. Kuşkusuz ilerleyen dönemlerde yapılacak klinik araştırmalar ve meta-analizler daha geçerli bilgiler verecektir.

Kaynaklar

- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1104-6.
- Verrier RL, Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm.* 2009;6(11 Suppl):S68-75.
- Levine HJ, Wagman RJ. Energetics of the human heart. *Am J Cardiol.* 1962;9:372-83.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(6):1489-94.
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010;159(4):612-9 e3.
- Palatini P. Elevated heart rate: a "new" cardiovascular risk factor? *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(1):1-5.
- Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation.* 1995;91(6):1749-56.
- Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006;27(20):2387-93.
- La Rovere MT. Heart rate and arrhythmic risk: old markers never die. *Europace.* 2010;12(2):155-7.
- Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment? *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(1):46-60.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009;24(5):293-316.
- Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S608-12.
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(5):376-88.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(16):1683-91.
- Orbegozo Cortes D, Njimi H, Dell'Anna AM, Taccone FS. Esmolol for septic shock: more than just heart rate control? *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(2):254-8.
- Schmittinger CA, Dunser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care.* 2008;12(4):R99.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-16.
- Nuding S, Schroder J, Presek P, Wienke A, Muller-Werdan U, Ebelt H, et al. Reducing Elevated Heart Rates in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome with The If (Funny Channel Current) Inhibitor Ivabradine. *Shock.* 2018;49(4):402-11.
- Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Kurazumi T, Sahara T, Ueda T, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction and beta-adrenergic blockade therapy for sepsis. *J Intensive Care.* 2017;5:22.
- 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(10):2294-301.
- Garnock-Jones KP. Esmolol: a review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension. *Drugs.* 2012;72(1):109-32.
- Yu SK, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2011;112(2):267-81.
- Balik M, Rulisek J, Leden P, Zakharchenko M, Otahal M, Bartakova H, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. Reply to a letter to the authors. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(7-8):246-7.
- Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, Gayat E, Potocki M, Pargger H, et al. Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care.* 2010;14(6):R198.
- Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, Vollmer M, Meissner K, Kuhn SO, et al. Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):616-25.