



SEPSİS TEDAVİSİNDE C VİTAMİNİNİN YERİ

ORDU ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ABD

Atakan SAVRUN

Yrd. Doç. Dr

SEPSİS

- Tüm dünyada her yıl 26 milyon kişi etkilenmektedir
- Bunların ortalama 1/3'ü kaybedilmektedir
- Yıllık artış oranı % 8-13 olarak bildirilmektedir

1. <http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/> Jawad I JOGH.
2012.

SEPSİS

- Enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar yanıtın yol açtığı ve organ fonksiyon bozukluklarını içeren klinik tablodur (2).
- 2. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. Lancet 2013;381:774-5.

SEPSİS

Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerdeki artış;

- İmmün yanıtı kontrolden çıkarır
- Homeostazisi bozar
- Organ disfonksiyonları gelişir
- En çok etkilenen organlar kalp, akciğerler ve böbreklerdir (3).

3. M.K.Arslantaş, G.T. Altun, İ.Cinel .Sepsis-Induced Myocardial Depression and Takotsubo Syndrome. Journal of the Turkish Society of Intensive Care. 2015.13: 49-56

SEPSİS

TANIM	KRİTER
SIRS	Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ ya da $< 36^{\circ}\text{C}$
	Kalp atım hızı $> 90/\text{dk}$
	Solunum sayısı $> 20/\text{dk}$ ya da arterial $\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
	Lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$ ya da $< 4.000/\text{mm}^3$
SEPSİS	Kesin/olası enfeksiyon + ≥ 2 SIRS kriteri
AĞIR SEPSİS	Sepsis + organ disfonksiyonu
SEPTİK ŞOK	Sepsis/ağır sepsis + yeterli sıvı resüsitasyonuna karşın hipotansiyonun devam etmesi

VİTAMİN C



VİTAMİN C



- En güçlü suda eriyen antioksidandır
- Birçok enzimin kofaktörüdür
- Oksidatif hasara neden olan serbest radikallerin yan etkilerini azaltır(4)

4. E.TABAKOĞLU, R.DURGUT. Oxidative Stress in Veterinary Medicine and Effects in Some Important Diseases. AVKAE Derg. 2013, 3(1),69-75

VİTAMİN C

- Tetrahidrobiyopiterin ve alfa-tokoferol gibi hücresel antioksidanları yenileyen güçlü bir antioksidandır.
- Demir ve bakır içeren enzimler için gerekli bir kofaktördür.
- Endotel fonksiyonu ve mikrosirküler akımın devamlılığını sağlar
- T-hücre ve makrofajların fonksiyonunu iyileştirir(5)

5. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors*. 2009;35(1):5-13.

VİTAMİNİ C



- *Sepsiste, C vitamini tüketimi artar.*
- *Bu durumun mortalite artışı ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiştir(6).*

6.Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2011;14(6):610-617.

VİTAMİN C

- Arteriolar bozulmuş olan vazokonstriksiyon / dilasyon fonksiyonunu düzelttiği
- Trombin kaynaklı trombosit agregasyonunu ve trombosit yüzeyini önler, böylece mikrotrombus oluşumunu önler.
- Kılcal damarlarda oluşmuş mikrotrombinin erimesini teşvik eder.
- Sepsiste organ yaralanmasının azalmasına ve sağkalımın iyileşmesine katkıda bulunur(7)

7. Karel Tyml. Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. Antioxidants 2017; 6; 49

ÇALIŞMA 1

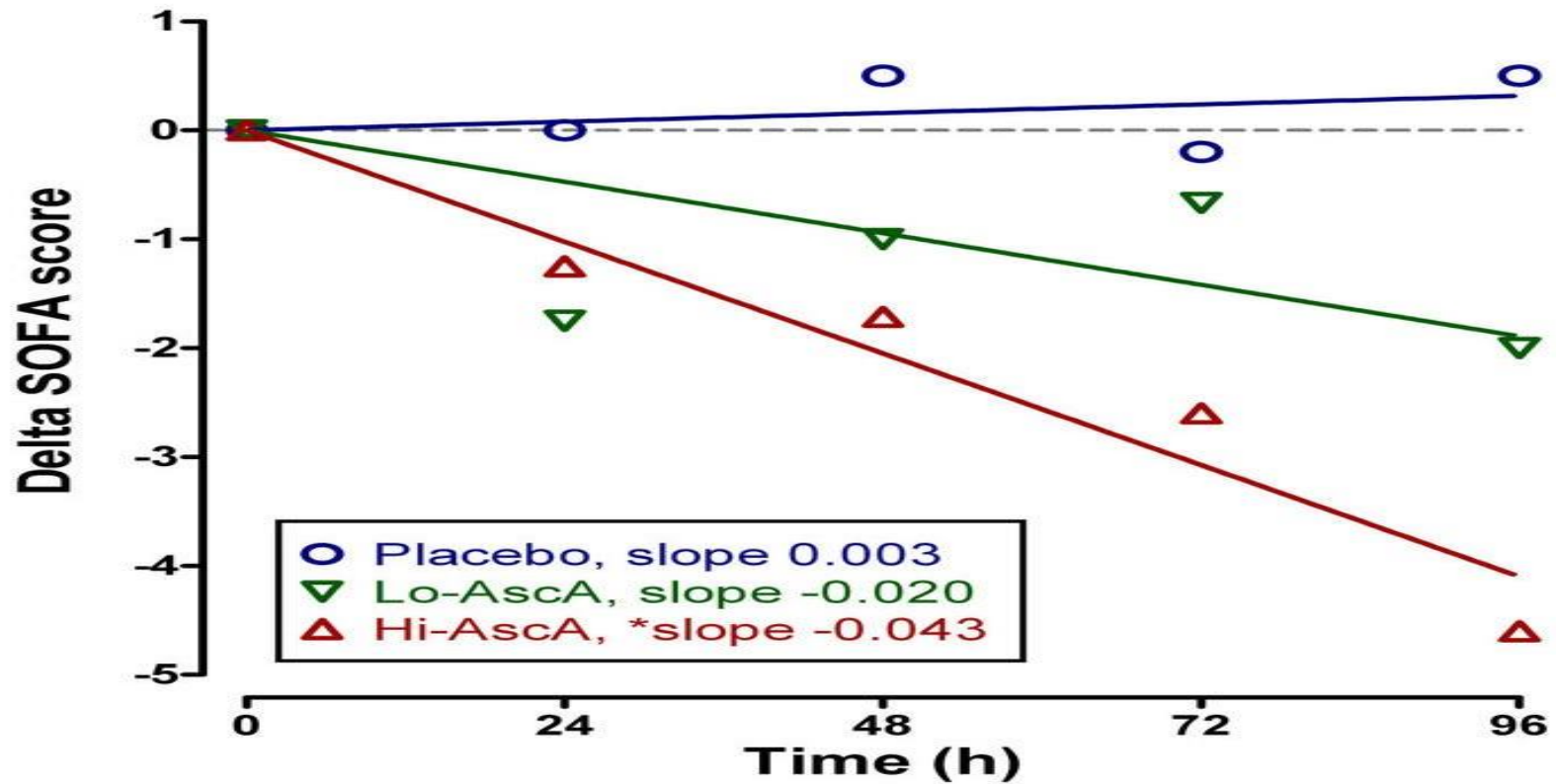
- Fowler ve ark.'ın randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmada:
 - Yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı alan 24 hasta, dört gün boyunca altı saatte bir intravenöz infüzyon almak üzere randomize edildi.
 - Lo-AscA (50 mg / kg / 24 saat, n = 8)
 - Hi-AscA (200 mg / kg / 24 saat, n = 8)
 - Plasebo (% 5 dekstroz / su, n = 8)
 - Hastalarda SOFA skorları, plazma askorbik asit düzeyleri, CRP, prokalsitonin ve trombomodulin düzeylerindeki değişiklikler de incelenmiş.
 - Enfeksiyon belirteçlerinde düşüş gözlenmiş(8)

8. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, vd. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2014;12(1):32.

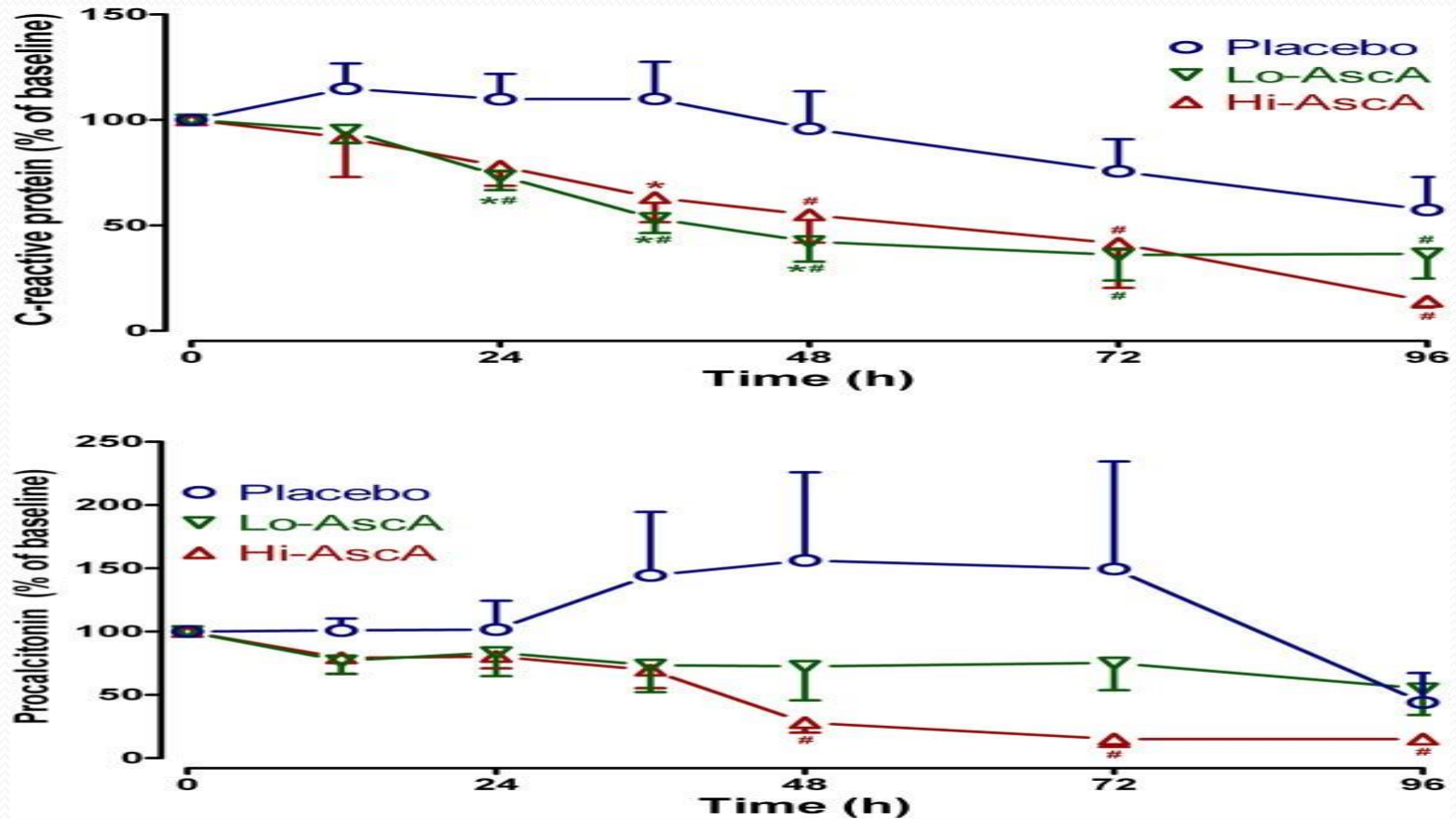
SOFA SKORLAMASI

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO_2/FiO_2	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasyon Trombosit $10^3/mm^3$	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<7 0	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa>5 Epi ≤ 0.1 Nor ≤ 0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin ($\mu mol/l$) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

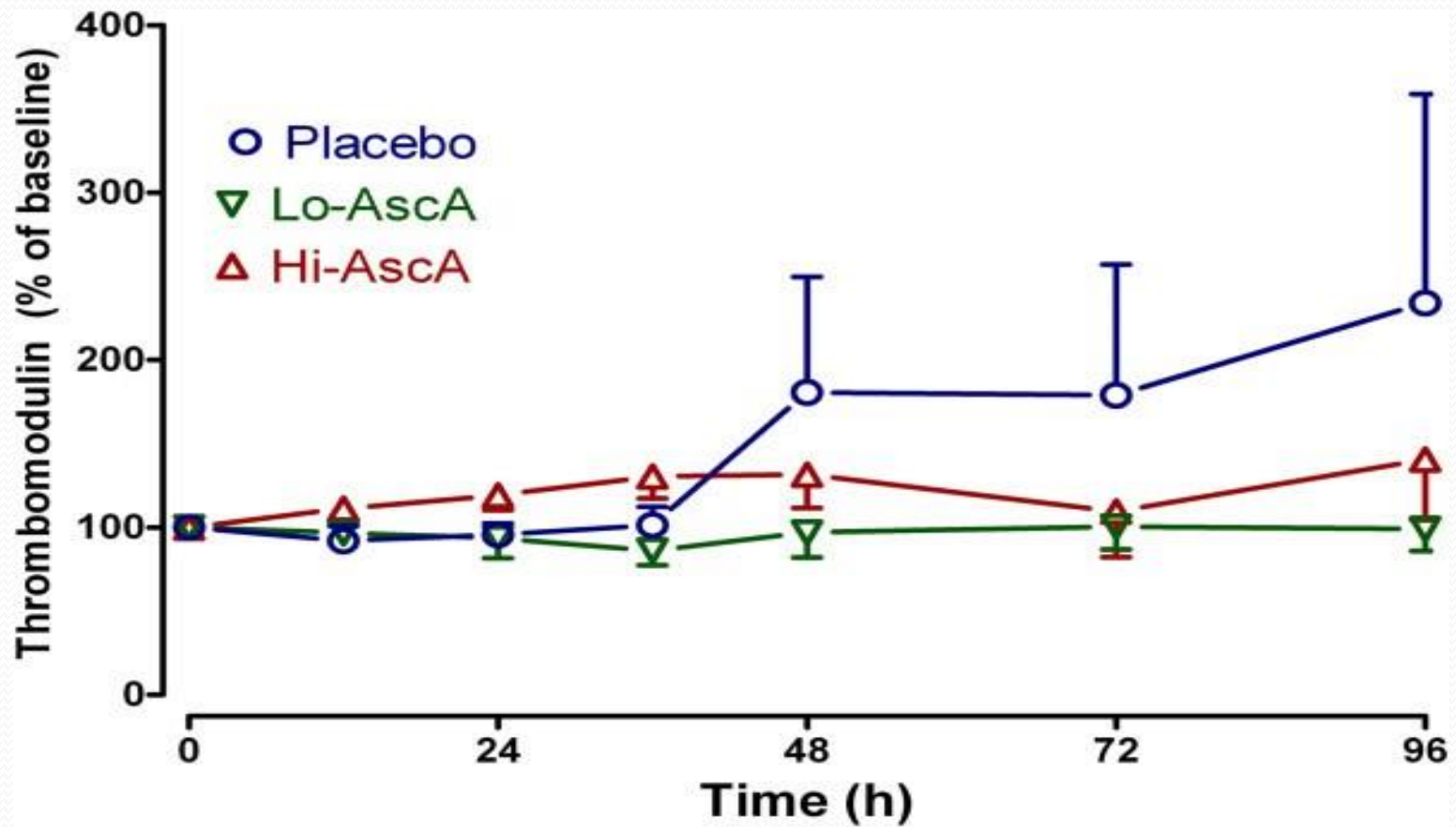
ÇALIŞMA 1



ÇALIŞMA 1



ÇALIŞMA 1



ÇALIŞMA 2

- Zabet MH. Ve ark.; kritik derecede septik şok geçiren hastalarda, yüksek doz askorbik asidin vasopressör ilaç gereksinimi üzerindeki etkisi değerlendirildi(9).

1.GRUP: 4x1 25 mg / kg intravenöz askorbik asit (n=14)

2.GRUP: 72 saat boyunca plasebo uygulanmış. (n=14)

- YBÜ'de kalış süresince gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.
- Ancak: 28 günlük mortalite, askorbik asitte plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (% 14.28 ve% 64.28;).

9. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. J Res Pharm Pract. 2016 Apr-Jun;5(2):94-100

ÇALIŞMA 3

- Tanaka ve arkadaşlarının yanık yüzdesi %30'dan fazla olan yanıklı 37 hasta randomize olarak ve kontrol gruplarına ayrıldı.
- Pompa ile 66 mg / kg/ h dozunda askorbik asit intravenöz infüzyon olarak uygulandı.

ÇALIŞMA 3

- Termal yaralanmadan sonraki ilk 24 saat boyunca yüksek doz askorbik asidin adjuvan uygulanması
 - Kontrol ve askorbik asit gruplarında mekanik ventilasyonun uzunluğu sırasıyla 21.3 ± 15.6 ve 12.1 ± 8.8 gün
 - Resüsitasyon sıvısı hacmi gereksinimlerini azalttığı
 - Yara ödemi önemli derecede azalttığı saptanmıştır.
10. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. **Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study.** Arch Surg. 2000 Mar;135(3):326-31.

ÇALIŞMA 4

- Ciddi sepsis ve septik şok hastalarında, standart tedaviye ek olarak C vitamini, hidrokortizon ve tiyamin verilmesi ...(11)
 - TEDAVİ GRUBU:
 - Ciddi sepsis veya septik şok tanısı ile kabul edilen ve prokalsitonin düzeyi ≥ 2 ng/ml olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş
- TEDAVİ GRUBU :
- ilk 24 saat içerisinde MARİK PROTOKOLÜ (iv C vitamini, hidrokortizon, tiyamin) ile tedavi edilen hastalar (n=47)
- KONTROL GRUBU:
- YBÜ'de klasik sepsis tedavisi gören kontrol grubu ile karşılaştırılmış (n=47).

11. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J.
Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*.
Aralık 2016

ÇALIŞMA 4

- **Marik protokolü:**
- iv C vitamini 4×1.5 gr (4 gün/YBÜ taburculuğuna kadar) +
- iv hidrokortizon 4×50 mg (7 gün/YBÜ taburculuğuna kadar) +
- iv tiyamin 2×200 mg (4 gün/YBÜ taburculuğuna kadar).

ÇALIŞMA 4

- Bu çalışmada, farklı olarak C vitaminine, tiyamin ve hidrokortizon eklenmiş
- Bunun nedeni;
 - Çalışmacıların bu üç ajanın da birbiriyle sinerjistik ve aditif etkilerinin olduğunu düşünmeleri.

ÇALIŞMA 4

- TEDAVİ GRUBU

- hastane içi mortalite %8,5 (4 hasta),

KONTROLGRUBU

- hastane içi mortalite %40,4 (19 hasta) ($p < 0.001$).

ÇALIŞMA 4

	TEDAVİ (n=47)	KONTROL (n=47)	p
Hastane içi mortalite	4 (%8.5)	19 (%40.4)	$p < 0,001$
YBÜ kalış süresi (gün)	4 (3-5)	4 (4-10)	anlamsız
Vasopressör süresi(saat)	18.3± 9.8	54.9 ± 28.4	$p < 0,001$
ABY için RRT	3/11 (%10)	11/30 (%33)	$p < 0,05$
Delta SOFA (72 saat)	4.8±2.4	0.9 ± 2.7	$p < 0,001$
Prokalsitonin klirensi (72saat)	%86.4 (80.1-90.8)	%33.9 (-62.4-64.3)	$p < 0,001$
ABY: Akut böbrek yetmezliği			

SONUÇ

- Sepsis hastalarında, metabolizmada önemli rolü olan C vitamini düzeyi düşük.
- Marik protokolü uygulamasının ciddi sepsis ve septik şoktaki hastalarda organ yetmezliği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş.
- Protokolü kullanıma sokmak için Randomize Kontrollü Çalışmalar gerekli.
- C vitamininin güvenlik profilleri yüksek. Hastaya zararları yok.

SONUÇ



BİZİM ÖNERİMİZ 😊😊😊

