

Vazopressör Etkileri Bulunan Metilen Mavisinin Septik Şokta Kullanımı (İkili Olgu Sunumu)*

Şerife Gökbulut Bektaş ©

Mine Altınkaya Çavuş ©

Sema Turan ©

Use of Methylene Blue with Vasopressor Effects in Septic Shock (Dual Case Report)

Çıkar Çatışması: Bu makalenin yazarı ve/veya yayınlanması ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin araştırma ve/veya yazarlığı için herhangi bir maddi destek almamışlardır.

Hasta Onamı: Hastaların mevcut durumu nedeniyle hasta yakınlarından onam alınmıştır.

Conflict of Interest: No conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Informed Consent: Due to the current status of the patients, consent was obtained from the relatives of the patients.

Cite as: Gökbulut Bektaş Ş, Altınkaya Çavuş M, Turan S. Vazopressör etkileri bulunan metilen mavisinin septik şokta kullanımı (iki olgu sunumu), GKDA Derg. 2019;25(2):141-4.

ÖZ

Amaç: Sepsis, enfeksiyona yanıt olarak organ hasarına ilerleyen ciddi bir tıbbi durumdur. Dünyada önemli bir ölüm nedeni olarak, yoğun bakımda araştırma ve tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tedavi hızlı tanıma, resüsitasyon, hemodinamik destek, enfeksiyon kaynağının kontrolünü ve erken antibiyotik tedavisini içerir. Hemodinamik destek; güçlü kanıtlarla noradrenalin ilk seçenektir.

Olgu sunumu: Septik şok nedeniyle takip edilen 2 olgumuzda doku perfüzyonunu sağlamak amacıyla yüksek doz vazopressör ilaç kullanılıyordu. Metilen mavisi ile muamele, yüksek ilaç dozlarının azaltılmasında yararlı olmuştur.

Sonuç: Metilen mavisi birçok şok türünde kullanılır. Yüksek doz noradrenalin gereksinimi olan septik şoktaki hastalarda metilen mavisi kullanımının doz azaltılmasını sağlayarak yüksek doza bağlı yan etkilerin önlenmesinde yararlı olabileceğini inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: metilen mavisi, septik şok, vazopleji, vazodilatatif şok

ABSTRACT

Objective: Sepsis is a serious medical condition that progresses to organ damage in response to infection. As a major cause of death in the world, it continues to be the subject of research and discussion in intensive care units. Treatment includes rapid recognition, resuscitation, hemodynamic support, control of the source of infection and early antibiotic therapy. In hemodynamic support noradrenalin is the first alternative with strong evidence.

Case presentation: In two patients followed up with septic shock; high-dose vasopressor drugs were being used to achieve tissue perfusion. Treatment with methylene blue has become beneficial in reducing high doses of drugs.

Conclusion: Methylene blue is used in many types of shock, We believe that the use of methylene blue in patients with septic shock requiring high-dose noradrenaline may be beneficial in preventing dose-related side effects by reducing the dose.

Keywords: Methylene blue, septic shock, vasoplegi, vasodilatatic shock

GİRİŞ

Sepsis; enfeksiyonun neden olduğu, organ yetmezliğine kadar gidebilen ciddi bir medikal durumdur. Dünyada tüm ölümlerin en önemli nedenlerindedir. Yoğun bakımda sıklıkla tartışma ve araştırma konusu olmaktadır. Sepsis tedavisi; hızla tanı, sıvı resüsitasyon,

hemodinamik destek, enfeksiyon kaynağının kontrolü ve erken antibiyoterapiyi içerir. Hemodinamik destek; kuvvetli kanıtlara sahip olan noradrenalin kullanımı ile yapılmalıdır.

Metilen mavisi, methemoglobinemi tedavisinde hâlen kullanılan bir fenotiyazin ilişkili heterosiklik

Alındığı tarih: 24.04.2019

Kabul tarihi: 14.05.2019

Yayın tarihi: 30.06.2019

Şerife Gökbulut Bektaş

Türkiye Yüksek İhtisas EAH

Kızılay Sok. Sıhhiye

Ankara - Türkiye

✉ serifegbektas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6057-723X

M. A. Çavuş 0000-0003-2584-0463

S. Turan 0000-0003-2443-0390

Türkiye Yüksek İhtisas EAH

Kızılay Sok. Sıhhiye

Ankara - Türkiye

*Bu çalışma 15. Ulusal Dâhili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi 7. Avrasya Yoğun Bakım Toplantısı'nda poster olarak sunulmuştur.



aromatik moleküldür. Sepsis, anafilaksi veya kardiyopulmoner baypasın neden olduğu şiddetli refrakter vazoplejik şok tedavisinde kullanılmıştır. Vazoplejik şok; vazomotor tonusunda belirgin kayıp ve bunun neden olduğu sistemik vasküler direncin azalması ile gelişen hipoperfüzyon durumudur ^[1]. Vazodilatör mekanizmaların uygunsuz aktivasyonu ve vazokonstriksiyonun düzensizliği etrafında merkezlenen vazodilatasyonun patofizyolojisi ile ilgili birçok geçerli teori vardır. Böyle bir mekanizma aşırı miktarda nitrik oksit (NO) ve siklik guanosin 3', 5'-monofosfatın (cGMP) upregülasyonunu sonucu miyozinin defosforilasyonuna neden olur. Bu durum daha sonra vazodilatasyon ile sonuçlanır ^[1]. Distribütif şokun bir parçası olan bu patoloji, sepsis, anafilaksi, adrenal yetmezlik, ilaca bağlı şok ve postkardiyopulmoner baypas vazoplejisi gibi birçok etiyojolojiye sahiptir ^[1]. Tedavi genellikle alta yatan nedenin belirlenip, intravenöz sıvılar ve vazoaaktif ajanlarla destekleyici bakımın sağlanmasına yöneliktir ^[2]. Konvansiyonel tedavilere ek olarak, vazodilatasyon ve doku hipoperfüzyonunu önlemek için hücresel yolların NO ve cGMP düzeyinde inhibe edilmesi üzerine araştırmalar yapılmıştır ^[2]. Refrakter vazodilatatör şok için; bir guanilil siklaz inhibitörü olan ve cGMP üretimini inhibe eden metilen mavisi kullanılabilir. Miyosinin defosforilasyonunu inhibe ederek vazodilatasyonu azaltır ^[1]. Septik şokta olan hastalarda yapılan birkaç küçük randomize kontrollü çalışma, metilen mavisi kullanımını destekleyerek, metilen mavisinin ortalama arteriyel basıncın ve sistemik vasküler rezistansın artmasıyla hemodinamiyi iyileştirdiğini, ancak mortalite yararının olmadığını göstermektedir ^[3]. Sistemik vasküler dirençteki artış, artmış sol ventrikül performansı ve vasküler tonusta artış, metilen mavisinin tansiyon üzerine etkisinin basınçtaki artışlarla ilişkili olduğunu gösteriyor. Klinik metilen mavisi kullanımı sonucu vasküler tonus artışı, invitro gözlemlerdeki raporlar tutarlıdır ^[4-8].

Bu makalede, sunulan 2 septik şok olgusunda gelişen vazoplejiye bağlı hipotansiyon, noradrenalin ile tedavi edilmekteydi. İnfüzyon olarak verilen noradrenalinin yüksek dozlarına gereksinim duyulduğu zaman,

metilen mavisi tedaviye eklendi. Bu ilacın literatürde birçok kullanım alanı olduğunu biliyoruz. Septik şokta kullanımını da deneyimlemek ve paylaşmak istedik.

OLGU 1

Altmış üç yaşında, herhangi bir komorbiditesi olmayan, erkek hasta karın ağrısı ve hâlsizlik nedeniyle hastanemiz Acil Servisine başvurdu. Mezenter iskemi tanısı olarak cerrahi servise yatırılıp yapılan hasta, aynı gün preoperatif hazırlıkları tamamlanarak, bağırsak rezeksiyonu yapılmak üzere ameliyat odasına alındı. Ameliyatı başarılı geçen hasta ekstübe olarak yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne kabul edildi, siprofloksasin ve metronidazol tedavisine eklendi. Hasta takiplerinde postoperatif 1. gün; desatüre, taşikardik, hipotansif ve takipneik oldu. Uykuya meyilli de artan hasta hemen kan gazı analizi, posterior-anterior akciğer grafisi (pa Ac grafisi), tam kan ve geniş biyokimya testleri ile değerlendirildi. Ölçülen ateşi 39.8°C idi. İki farklı koldan eşzamanlı perkütan yolla, 1 takım kan kültürü, idrar sondası klemplenerek idrar kültürü alındı. Batın drenlerinden aktif geleni olmayan hastanın drenleri yıkanarak kültür alındı. Tedaviye 3. bir antibiyotik eklenmesi (meropenem) ve sıvı tedavisi (30 ml/kg/3 saat) planlanan hastaya, devam eden hipotansiyonu (80/45 mmHg) ve taşikardisi (117 atım/dk) nedeniyle noradrenalin (0.2 mcg/kg/dk) başlandı. Kan gazı; pH: 7.29, pCO₂: 42.1 mmHg, pO₂: 49.4 mmHg, SpO₂: 79.9, laktat: 3.1 mmol/L, BE: -5.7 olarak ölçüldü. Bilinç bulanıklığı artan (Glaskow koma skalası: 11) hasta entübe edildi ve mekanik ventilatöre (MV) bağlandı. Ventilatör SIMV-PS mod, % 85 FiO₂, solunum sayısı: 22, basınç destek: 20 olacak şekilde ayarlandı. Çekilen PA Ac grafisinde bilateral infiltrasyonları olan hastadan derin trakeal aspirasyon kültürü de alındı. Üre ve kreatinin (krt) değerleri bir önceki laboratuvar sonuçlarına göre artan hastanın; üre: 55 mg/dL, krt: 1.39 mg/dL, Total bilirubin: 4.9 mg/dL, CRP: 425.46 mg/L idi. Tam kan tetkikinde; hemoglobin (hgb): 9.4 gr/dl, platelet (plt): 134.000, beyaz küre (wbc): 7600/mm³ olarak ölçüldü.

Hastaya, klinik ve laboratuvar verileri ile septik şok tanısı konuldu. SOFA skoru: 14 ile mortalite % 50-60

olarak belirlendi. Entübasyon sonrası 1. saatte kardiyak arrest olan hastaya 15 dk. resusitasyon ve 2,5 mg adrenalin yapıldı. Hastanın ritim (145 atım/dk) ve tansiyonu (132/81 mmHg) oluşmaya başlayınca resüsitasyon sonlandırıldı. Ortalama arteryel basıncı (OAB) > 65 mmHg olacak şekilde tedaviye eklenen inotropik ajanlar, adrenalin 0.02 mcg/kg/dk., dopamin 15 mcg/kg/dk., dobutamin 20 mcg/kg/dk. doza kadar arttırıldı. Noradrenalin infüzyon dozu 0.5 mcg/kg/dk.'ya kadar arttırılan hastanın tedavisine metilen mavis eklendi. Metilen mavis; 1,5 mg/kg dozda 100 ml serum fizyolojik ile 10 dk. içinde santral kataterden verildi. Sonrasında 1 mg/kg/saat dozda 6 saat infüzyon planlandı. İdrar çıkışı saatlik 50-100 mL olarak izlendi. İdrar rengi metilen mavis verilisinin 3. saatinde mavi-yeşil renk aldı. Dokuların ve vücut sıvılarının (gözyaşı, idrar) mavi renge boyanması dışında bir yan etki gözlenmedi.

Septik şokta tedavisi sürerken arrest olan hastamızda kontrol laboratuvar testlerinde; laktat (9.2 mmol/l), karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri arttı. Saat başı kan gazı analizlerinde laktat değerleri 2.1 mmol/L'ye kadar geriledi. Hastanın tüm inotropik destek tedavisi (noradrenalin hariç); OAB'si >65 mmHg olacak şekilde azaltılarak kesildi. Hastaların tansiyon arteryel basınçları aralıklı ölçülerek, OAB'si >65 mmHg olacak şekilde noradrenalin titrasyonu yapıldı. Noradrenalin dozu 0.3 mcg/kg/dk. olacak şekilde azaltıldı. Hasta kültür sonuçları sonuçlanamadan, postoperatif 4. gün eksitus kabul edildi.

OLGU 2

Altmış altı yaşında, diyabetik, hipertansif, koroner arter hastalığı olan, kadın hasta; üroloji servisinde preoperatif hazırlıkları tamamlandığında genitoüriner fistül onarımı için ameliyata alındı. Postoperatif ekstübe olarak YBÜ'ne kabul edilen hasta, ameliyat sonrası 2. gün servise transfer edildi. Hasta postoperatif 5. gün; bilinç bulanıklığı, ateş, taşikardinin eşlik ettiği genel durum bozukluğu ile YBÜ'ne kabul edildi. Son 4 saattir 0.5 ml/saatin altında idrar outputu mevcuttu. GKS: 8, SpO₂: % 82, solunum sayısı: 35,

ateş: 38.9°C idi. Kan gazı analizinde; pH: 7.22, pCO₂: 38.1 mmHg, pO₂: 53.3 mmHg, SpO₂: 83.9, laktat: 5.1 mmol/L, BE: -10.9 idi. Üre: 124 mg/dL, krt: 1.9 mg/dl, Total bilirubin: 0,9 mg/dL, CRP: 50.8 mg/L idi. Tam kan tetkikinde; hemoglobin (hgb): 10.1 g/dL, platelet (plt): 178.000, beyaz küre (wbc): 16.600/mm³ olarak ölçüldü. Entübe edilen hasta MV'ye bağlandı. Sepsis tanısı konulan hastanın tüm kültürleri alındı. Sıvı tedavisi ve geniş spekturumlu antibiyoterapisi planlandı. Sıvı resüsitasyonuna rağmen, ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg üzerine çıkamayan hastaya noradrenalin başlandı. Noradrenalin dozu 0,5 mcg/kg/dk. olacak şekilde titre edilerek arttırıldı. Periferik siyanoz gelişen hastaya, 1,5 mg/kg metilen mavis 100 mL serum fizyolojik ile 10 dk. içinde santral kataterden verildi. Sonrasında 1 mg/kg/saat dozda 6 saat infüzyon planlandı. Metilen mavis infüzyonunun 2. saatinde noradrenalin dozu, OAB'si >65 mmHg olacak şekilde 0.3 mcg/kg/dk.'ya kadar düşürüldü. Takiplerinde ateşleri düşen, antibiyoterapisi kültürlerle göre düzenlenen hastanın idrar çıkışı arttı (79 ml/saat). MV'den ayrılamayan hasta, YBÜ takibinin 10. gününde eksitus kabul dildi.

TARTIŞMA

1800'lerden bu yana sıtma ve methemoglobinemi tedavisinde sıklıkla kullanılan metilen mavis; fenotiazin ilişkili heterosiklik aromatik bir moleküldür^[3]. Sıklık guanosin monofosfat yolu ile nitrik oksit salınım inhibisyonu yaparak, refrakter dolaşım şok tedavisinde metilen mavisinin kullanımı son zamanlarda ortaya çıkmıştır^[1]. Nitrik oksit sentaz ve nitrik oksitte artış, guanyil siklaz yoluyla cGMP'yi arttırır. Bu durum miyozin defosforilasyonu ile vazodilatasyona neden olur^[1].

Çeşitli invitro ve invivo hayvan çalışmalarında, cGMP'nin seçici inhibitörü olarak metilen mavisinin şoktaki vazodilatör etkilere karşı koyduğu gösterilmiştir^[3]. Klinik olarak, metilen mavisinin en köklü kullanımı kardiyak bypass cerrahisi sonrası şoktadır^[4]. İlk kullanılacak ajan olarak kanıtlanmamış olsa da, terapide sistemik vasküler rezistansı arttırdığı

gösterilmiştir [4]. Uygulamadan 1 saat sonraki anafilaktik şok olgu raporlarında; metilen mavisinin etkinliği gösterilmiştir [3]. Biz de metilen mavisi uyguladığımız hastalarda, metilen mavisinin saatler içerisinde gelişen hemodinami üzerindeki olumlu sonuçlarını gözlemledik.

Septik şokta, birkaç küçük randomize kontrol çalışmaları metilen mavisi kullanımını desteklemektedir. Metilen mavisi, ortalama arter basıncında ve sistematik vasküler rezistansta iyileşme sağlamaktadır. Ancak mortalite üzerine herhangi bir yararı yoktur [5]. İlacın indüklediği vazopleji; metilen mavisinin düzenli kullanımını destekleyen çok az veri vardır. Bazı gözlemsel çalışmalarda, hemodinamide iyileşme gözlenirken, diğerlerinde ise hiçbir değişiklik bulunamadı. On yedi uyuşturucu kaynaklı şok olgusunda, oluşan kalsiyum kanalı blokasyonu sonucu farklı kanıtlar bulunmuştur [6].

Şok tedavisi için çeşitli doz rejimleri vardır. Genel deneysel ve klinik verilere göre; tek bir kerelik doz olarak (1-2 mg/kg) önerilmektedir [3]. Sürekli infüzyonları içeren başka rejimler vardır ve yineleyen bolusların daha yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Biz de; 1.5 mg/kg metilen mavisini 100 ml serum fizyolojik ile 10 dk. içinde santral kataterden verdik. Sonrasında 1 mg/kg/saat dozda 6 saat infüzyonunu planladık.

Dikkate alınması gereken de metilen mavisi için yan etki profilidir. Yaygın olanlar; baş dönmesi, titreme, mide bulantısı, kusma ve mavileşen vücut sıvılarıdır [3]. Daha az sıklıkla, hemolitik anemi veya serotonin sendromu görülebilir [3]. Daha yüksek dozlarda metilen mavisi daha fazla ciddi yan etkilere neden olabilmektedir [3]. Doku ve vücut sıvılarının boyanması dışında bir yan etkiyi hastalarımızın yaşam süresi kısa olduğu için gözlemleyemedik.

Hemodinamiyi yeni nesil noninvaziv cihazlarla takip etmek ve SVR'yi ölçme şansımız olmadı. Bu nedenle

yalnızca invaziv arteryel monitorizasyon ile inotrop dozlarını titre ettik.

SONUÇ

Birçok şok çeşidinde kullanılmış olan metilen mavisinin; yüksek doz noradrenalin gereksinimi olan septik şoktaki hastalarda kullanımının, doz azaltılmasını sağlayarak yüksek doza bağlı yan etkilerin önlenmesinde faydalı olabileceğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Epstein FH, Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(8):588-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMra002709>
2. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene blue. *Anesthesia&Analgesia*. 2016;122(1):194-201. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001045>
3. Paciullo CA, McMahon Horner D, Hatton KW, Flynn JD. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):702-15. <https://doi.org/10.1592/phco.30.7.702>
4. Andresen M, Dougnac A, Diaz O, et al. Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: Impact on hemodynamics and gas exchange. *J Crit Care* 1998;13:164-8. [https://doi.org/10.1016/S0883-9441\(98\)90001-6](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(98)90001-6)
5. Brown G, Frankl D, Phang T. Continuous infusion of methylene blue for septic shock. *Postgrad Med J*. 1996;72:612-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.72.852.612>
6. Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Groeneveld AB, et al. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med*. 1995;23:1363-70. <https://doi.org/10.1097/00003246-199508000-00009>
7. Gachot B, Bedos JP, Veber B, et al. Shortterm effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;21:1027-31. <https://doi.org/10.1007/BF01700666>
8. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al. Methylene blue administration in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med*. 1995;23:259-64. <https://doi.org/10.1097/00003246-199502000-00010>