



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

KRİTİK HASTALARDA EKSTRAKORPOREAL SİTOKİN
ELİMİNASYONUNUN HEMODİNAMİ ve MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Hakan KÜÇÜKKEPECİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

KRİTİK HASTALARDA EKSTRAKORPOREAL SİTOKİN
ELİMİNASYONUNUN HEMODİNAMİ ve MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Hakan KÜÇÜKKEPECİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Namigar TURGUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRİTİK HASTALARDA GELİŞEN ŞOK.....	4
2.1.1. Şokun Tanımı	4
2.1.2. Şok Tipleri	5
2.1.3. Distribütif (Vazoplejik) Şok.....	6
2.1.4. Şoklu Hastaya Yaklaşım	14
2.2. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRİTİK HASTALARDA SİTOKİN FIRTINASINA BAĞLI GELİŞEN HİPERİNFLAMATUAR YANIT	23
2.2.1. Sitokin Fırtınası Tanımı	23
2.2.2. Sitokin Fırtınasında Klinik ve Laboratuvar	24
2.2.3. Sitokin Fırtınasının Patofizyolojisi	27
2.2.4. Sitokin Fırtınasında Yer Alan Hücre Tipleri ve Sitokinler	30
2.2.5. Sitokin Fırtınasında Genel Tedavi Yaklaşımları	35
2.3. EKSTRAKORPOREAL SİTOKİN UZAKLAŞTIRMA TEKNİKLERİ	39
2.3.1. Ekstrakorporeal Cihaz ve Donanım Özellikleri	39
2.3.2. Ekstrakorporeal Tedavi Prosedürleri ve Aşamaları	42
2.3.3. Ekstrakorporeal Devrenin Tek Kullanımlık Bileşenleri	43
2.3.4. Ekstrakorporeal Tedaviler	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	53
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR	85

TEŞEKKÜR

Hekimlik öğretisinin en önemli basamaklarından biri olan asistanlık eğitimim süresince her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman daha iyisi olabilmem için beni cesaretlendiren, doğru ve bilimsel bilgiye ulaşmanın önemini öğreten, etik ve ahlaki değerler ışığında uluslararası bilimsel akademik bakış açısı kazandıran, her an her saniye iş ve hayatla ilgili desteğini isteyebileceğim, manevi desteğini her zaman hissettiğim, tez çalışmamın başından sonuna her aşamasında sıkılmadan yardımcı olan, yol gösteren değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Namigar TURGUT'a,

Sahip olduğu bilgi, deneyim ve duruşuyla yolumu aydınlatan, enerjisiyle motivasyon katan, doğru ve bilimsel bilgiye ulaşmanın önemini öğreten uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik eğitimimde desteği olan değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Kadriye Serap KARACALAR'a,

Yine bu süreçte bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşegül TANRIYAKUL BİLEN, Doç. Dr. Volkan ÖZEN, Doç. Dr. Mehmet MUTLU, Doç. Dr. Seray TÜRKMEN'e,

Başta Uzm. Dr Şule VATANSEVER, Başasistan Uzm. Dr. Onur OKUR, Başasistan Uzm. Dr. Esra AKDAŞ TEKİN, Başasistan Uzm. Dr. Fethi GÜLTOP olmak üzere bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan beni her zaman destekleyen çok değerli uzman abilerim ve ablalarım ve asistanlık eğitimde kıymetli katkılarından dolayı tüm başta Uzm. Dr. İbrahim GÜN, Uzm. Dr. Nihan ALTINTEPE BAŞKURT olmak üzere tüm kıdemlilerime,

Birlikte çalışma ayrıcalığı elde ettiğim, pandemi süresince bir daha yaşanmamasını temenni ettiğim zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, uykusuz yorgun bir şekilde gece gündüz demeden keyifle çalıştığım, birbirinden değerli anılar biriktirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili anestezi teknisyen ve tekniker arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda görevli tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda laboratuvar sürecinde bana yardımcı olan Sayın Hocam Doç. Dr. Okan DİKKER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, motive eden, her zaman yanımda olan, yol gösteren ve yoğun çalışmalarımnda sabır gösteren canım arkadaşım Mert CİNBAŞ'a

Tez çalışmamda istatistik aşamasında bana yardımcı olan canım arkadaşım Dr. Hamdullah ERK'e, tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Uzm. Dr. Melisa YALÇIN ERK'e,

Asistanlık eğitimine beraber başladığım, birlikte uykusuz kaldığım, ağladığım, güldüğüm ve en çok zaman geçirdiğim motivasyon kaynağım canım eşkıdemlerim Dr. Sinan MUTLU'ya, Dr. Gaye ŞENSÖZ ÇELİK'e ve Dr. Blerta KRASNIQI'ye

Beni bu günlere getiren, yetiştiren, beni ben yapan, hayatın her anında benden desteklerini, sevgilerini, dualarını esirgemeyen annem Şaziye KÜÇÜKKEPECİ'ye, babam Bülent KÜÇÜKKEPECİ'ye ve ablam Meltem UYSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan KÜÇÜKKEPECİ

Nisan 2023

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AN69ST: AN69 Yüzey İşlemleri

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

ATP: Adenozin Trifosfat

C5a: Kompleman 5a proteini

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CAR: Kimerik Antijen Reseptör

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CD: The Cluster of Differentiation (Yüzey Farklılaşma Antijenleri)

CS: Cytokine Storm (Sitokin Fırtınası)

CO: Kardiyak Output

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019 (SARS-CoV-2)

COX: Siklooksijenaz

CRP: C-reaktif protein

CTL: Sitotoksik T Lenfositler

DAMP: Damage-associated Molecular Pattern Molecules (hasarla ilişkili moleküler modeller)

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

ET: Endotelin

FiO₂: Fraksiyone İnspire Edilen Oksijen Miktarı

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PAMP: Pathogen-associated Molecular Pattern Molecules (patojenle ilişkili moleküler modeller)

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PGI₂: Prostasiklin

PS: Basınç Destek

SCUF: Yavaş Sürekli Ultrafiltrasyon

SIMV: Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

SLED: Sürekli Düşük Verimli Diyaliz

SVVH: Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon

SVVHD: Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz

SVVHDF: Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon

SVVHFD: Sürekli Venovenöz Yüksek Akışlı Hemodiyaliz

SOFA: Sıralı/Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

TH: Yardımcı T Hücreleri

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

TMP: Transmembran Basınç

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TXA₂: Tromboksan A₂

VSMC: Vasküler Düz Kas Hücresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Şok tipleri ve en sık görülme nedenleri

Tablo 2: Akut hipotansif durumların ve şokun tedavisinde vazopressörler ve inotropolar

Tablo 3: Vazoaktif ilaç reseptör aktivitesi ve klinik etkileri

Tablo 4: SOFA skoru

Tablo 5: Başlıca sitokin türleri ve etkileri

Tablo 6: Ekstrakorporeal devrenin tek kullanımlık malzemeleri ve bunların bileşenleri

Tablo 7: oXiris®, Toraymyxin® ve CytoSorb® membran özellikleri

Tablo 8: Hastaların demografik verileri

Tablo 9: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, tedavi başlangıç zamanı ve toplam oXiris® tedavi süresi

Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki değişim

Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası mekanik ventilatör ihtiyacındaki değişim

Tablo 12: Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 72 saat sonrası GKS

Tablo 13: Hastalarda vazoplejik şok kliniği ve mortalite

Tablo 14: Yaş ile vazoplejik şok arasındaki ilişki

Tablo 15: oXiris® membran tedavisine başlama zamanı ile vazoplejik şok kliniği arasındaki ilişki

Tablo 16: oXiris® membran tedavisinin toplam süresi ve tedaviye başlama zamanı ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 17: Hastaların sitokin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 18: oXiris® membran tedavisine başlama zamanı ile NE dozu arasındaki ilişki

Tablo 19: oXiris® membran tedavisine başlama zamanı ile vazoplejik şok kliniğinin düzelme süresi arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Eşit kalp debisi koşulları altında dirençli damarlardaki tonus ile sistemik kan basıncı arasındaki ilişki

Şekil 2: Vazoplejik şok nedenleri

Şekil 3: Vazoplejik şok patofizyolojisi

Şekil 4: Sitokin fırtınasının klinik sunumu

Şekil 5: Sitokin fırtınasının patofizyolojik özellikleri

Şekil 6: İmmuniteden sorumlu hücreler

Şekil 7: Sitokin fırtınasında yer alan T-Hücre alt grupları

Şekil 8: Standart bir SRRT makinesi

Şekil 9: Temel ekstrakorporeal tedaviler

Şekil 10: Vazoplejik şok düzelme süresi ile yaş arasındaki ilişki

Şekil 11: SOFA skorunda değişim ile oXiris® membran tedavisine başlangıç zamanı arasındaki ilişki

ÖZET

KRİTİK HASTALARDA EKSTRAKORPOREAL SİTOKİN ELİMİNASYONUNUN HEMODİNAMİ ve MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde kritik hastalarda sitokin fırtınasına bağlı hiperinflamasyon durumunda gelişen vazoplejik şok, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Yüksek seviyelerde sitokinler sistemik etkilere neden olup, hayati organlarda ikincil hasara neden olabilir. Klinik bir bakış açısından, aşırı sitokin salınımının mümkün olan en erken tespiti, terapötik kararlarla ve nihayetinde prognoz ve sonuçla ilişkili olabileceğinden son derece önemlidir. Son yıllarda; yoğun bakımlarda sitokin fırtınası nedeniyle hiperinflamasyona bağlı organ fonksiyon bozukluğu gelişen kritik hastalarda immünomodülasyon ve klinik sonuçları iyileştirmek için ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Hem ekzojen hem de endojen inflamatuvar mediyatörleri ortadan kaldıracı olan *oXiris*® hemadsorbsiyon cihazının vücuttaki inflamasyonu iyileştirebildiği, inflamatuvar faktörlerin neden olduğu kademeli reaksiyonu hızla rahatlatıldığı ve böylece hastaların tedavi sonucunu iyileştirilebildiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, mikrobiyolojik bulgusu olmayan, aşırı derecede yüksek sitokinlerle birlikte şiddetli bir hiperinflamatuvar yanıt görülen ve buna bağlı organ disfonksiyonu gelişen kritik hastalarda ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin hemodinami ve mortalite üzerine etkilerinin görülmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Yoğun Bakım Ünitesinde 01.10.2022 – 01.01.2023 tarihleri arasında yatan, CRP \geq 100 mg/L, PCT $<$ 2 μ g/L ve 18-80 yaş arası vazoplejik şok nedeniyle sitokin adsorbanlı SRRT başlanan hastalarda prospektif gözlemsel olarak planlandı. Hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra sıvı resüsitasyonu, vazoaaktif ajanlar, kardiyopulmoner ve beslenme desteği ve hayati belirtilerin izlenmesini içeren standart yoğun bakım tedavisi aldı. Her hasta için *oXiris*® membran tedavisine klinik değerlendirme ile karar verildi. *oXiris*® membran tedavisine başlanmadan önce ve başladıktan sonra hasta indeksleri (yaş, vücut sıcaklığı, OAB, kalp tepe atımı, dakika solunum sayısı, GKS, NE dozu, laktat, CRP, PCT, hemogram, SOFA skoru, PaO₂ / FiO₂ oranı, IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α) kaydedildi. Tedavi ile vazoplejik şok çözülme süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, 7

günlük mortalite, taburculuğa kadar olan mortalite, kaçınıcı saatte oXiris®'e başlandığı ve total oXiris® tedavisi alma süresi kaydedildi.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda oXiris® membran tedavisi ile hastaların vücut sıcaklığında, kalp tepe atımında, dakika solunum sayısında, akut faz reaktanlarında, kreatinin düzeyinde, laktat düzeyinde, SOFA skorunda, sitokin düzeylerinde, NE dozunda düşüş ve OAB'de, GKS'de, oksijenizasyonda ve diürezde artış görüldü. Hastaların hemodinamik parametrelerinde anlamlı düzelme saptandı. Vazoplejik şokun çözülme süresinin yaş ile arttığı tespit edildi. oXiris® membran tedavisine erken (8 saat içinde) başlamanın vazoplejik şok kliniğini daha erken düzelttiği saptandı. 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda oXiris® membran tedavisinin, mortalite gelişmeyenlere göre daha az saat uygulandığı tespit edildi. 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda tedavi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-6 düzeyinin, mortalite gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda tedavi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-1 β ve TNF- α düzeyinin, mortalite gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada, mikrobiyolojik bulgusu olmayan vazoplejik şok gelişen kritik hastalarda sitokin adsorbanlı hemadsorbsiyon tedavisinin (oXiris®) çoğu sitokin ve proinflamatuvar mediatörler için geniş adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu, organ fonksiyon bozukluklarını düzeltip vazoplejik şokun çözülmesini sağladığı ve erken tedavi uygulamalarının faydası gösterilmiştir. oXiris® ile sitokin hemadsorbsiyonu tedavisi için, bağışıklık hücresi aktivasyonunu ve organ hasarını azaltarak, sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda ve tedavinin zamanlaması konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: vazoplejik şok, sitokin hemadsorbsiyonu, hemodinami, mortalite, sitokin fırtınası

ABSTRACT

EFFECTS OF EXTRACORPOREAL CYTOKINE ELIMINATION ON HEMODYNAMIA AND MORTALITY IN CRITICAL PATIENTS

Introduction and Aim: Vasoplegic shock, which develops in the case of hyperinflammation due to cytokine storm in critically ill patients in intensive care units, is one of the leading causes of morbidity and mortality. High levels of cytokines cause systemic effects and may cause secondary damage to vital organs. From a clinical point of view, the earliest possible detection of excessive cytokine release is extremely important as it may be relevant to therapeutic decisions and ultimately to prognosis and outcome. In recent years; Extracorporeal cytokine hemadsorption techniques have been used to improve immunomodulation and clinical outcomes in critically ill patients with organ dysfunction due to hyperinflammation due to cytokine storm in intensive care units. It is thought that the oXiris® hemadsorption device, which can eliminate both exogenous and endogenous inflammatory mediators, can improve inflammation in the body, correct the reaction caused by inflammatory factors, and thus improve the treatment results of patients. In this study, we aimed to see the effects of extracorporeal cytokine hemadsorption therapy on hemodynamics and mortality in critically ill patients who have no microbiological findings, have a severe hyperinflammatory response with extremely high cytokines, and develop related organ dysfunction.

Materials and Methods: The study was planned as a prospective observational study in patients hospitalized in the Intensive Care Unit between 01.10.2022 and 01.01.2023, with CRP \geq 100 mg/L, PCT $<$ 2 μ g/L, and aged 18-80 years, who were started on CRRT with cytokine adsorbent due to vasoplegic shock. After admission to the intensive care unit, patients received standard intensive care treatment including fluid resuscitation, vasoactive agents, cardiopulmonary and nutritional support, and vital signs monitoring. The oXiris® membrane treatment for each patient was decided by clinical evaluation. Patient indices (age, body temperature, MAP, peak heart rate, respiratory rate per minute, GCS, NE dose, lactate, CRP, PCT, hemogram, SOFA score, PaO₂ / FiO₂ ratio, IL- 6, IL-1 β , IL-10, TNF- α) were recorded. Time to resolution of vasoplegic shock

with treatment, duration of stay in the intensive care unit, 7-day mortality, mortality until discharge, the time at which oXiris® was started and the total duration of oXiris® treatment were recorded.

Results: As a result of the analysis, body temperature, peak heart rate, respiratory rate per minute, acute phase reactants, creatinine level, lactate level, SOFA score, cytokine levels, NE dose decreased in patients who received oXiris® membrane treatment. MAP, GCS, oxygenation and diuresis were improved. A significant improvement was found in the hemodynamic parameters of the patients. It was determined that the resolution time of vasoplegic shock increased with age. Early initiation of oXiris® membrane therapy (within 8 hours) was found to correct vasoplegic shock earlier. It was determined that oXiris® membrane therapy was applied for fewer hours in patients who died within 7 days than in patients who did not die. It was determined that the IL-6 level measured 72 hours after the start of treatment in patients who died within 7 days was higher than in patients who did not die. It was determined that IL-1 β and TNF- α levels measured 72 hours after the start of treatment were higher in patients who died until discharge than in patients who did not die.

Discussion and Conclusion: In this study, it has been shown that cytokine adsorbent hemadsorption therapy (oXiris®) has a large adsorption capacity for most cytokines and proinflammatory mediators, provides the resolution of vasoplegic shock by correcting organ dysfunctions, and the benefit of early treatment practices in critically ill patients who develop vasoplegic shock without microbiological findings. For the treatment of cytokine hemadsorption with oXiris®, more research is needed on timing of treatment and whether it will improve outcomes by reducing immune cell activation and organ damage.

Key words: vasoplegic shock, cytokine hemadsorption, hemodynamics, mortality, cytokine storm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım ünitelerinde kritik hastalarda hiperinflamasyon durumunda gelişen vazoplejik şok, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Vazopleji, normal veya artmış kalp debisi varlığında, patolojik düşük sistemik vasküler direnç sendromudur. Yoğun bakımda kritik hastalarda vazoplejinin en yaygın nedeni sepsistir. Vazopleji için enfeksiyon odağının olması şart değildir. Enfeksiyon olmasa da vazoplejiye bağlı ciddi organ disfonksiyonları görülebilir. Vazoplejik sendroma; septik şokta, ameliyat sonrasında (özellikle kardiyak baypas cerrahisi), yanıklar ve travma dahil birçok klinik senaryoda rastlanılır [1].

Sitokinler, doğuştan gelen ve ayrıca kazanılmış inflamatuvar konak savunmaları, hücre büyümesi, farklılaşması, hücre ölümü, anjiyogenez ve homeostazi amaçlayan, geliştirme ve onarım süreçlerinde yer alan hücrelerin önemli hücreler arası düzenleyicileri ve mobilizatörleri olan, çözünür hücre dışı proteinler veya glikoproteinlerdir[2]. Sitokinler, efektör hücrelerin koordinasyonunda ve düzenleyici sinyalleri sağlamada önemli bir rol oynar. Sitokinlerin kısa yarı ömürlü olması, lenfoid doku ve inflamasyon bölgeleri dışında etki göstermelerini engeller. Yüksek seviyelerde sitokinler sistemik etkilere neden olup, hayati organlarda ikincil hasara neden olabilir. Sitokin fırtınası sendromu ise, aşırı aktifleştirilmiş bir bağışıklık sisteminden kaynaklanan klinik belirtilerin bir koleksiyonu olarak tanımlanmıştır. Sitokin fırtınası; bulaşıcı hastalıklarda, edinilmiş veya kalıtsal immün yetmezliklerde, otoinflamatuvar hastalıklarda ve terapötik müdahaleler sonrasında görülebilir. Sitokin fırtınasının patogenezinde en sık yer alan doğal hücreler arasında; nötrofiller, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler bulunur. Kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri ise B ve T lenfositlerden oluşur. İnterferon- γ (IFN- γ), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve IL-18, sitokin fırtınasında sıklıkla yüksek seviyelere sahip olan ve immünopatolojik rollere sahip olduğu düşünülen anahtar sitokinlerdir [3]. Akut inflamatuvar yanıtın ve sitokin fırtınasının patofizyolojik özelliklerinin önemli bir aracısı olan IL-6 seviyeleri, altta yatan çeşitli immünopatolojik bozukluklarda [4,5] ve sitokin fırtınasında oldukça yüksektir [6]. IL-1 ise inflamasyonda endojen pirojen olarak rol

oyunar. TNF, proinflamatuvar sitokinler içinde en erken salgılanan ve konakçı cevabındaki en güçlü mediatördür. IL-10 ise hiperinflamasyon durumunda olası hücre yıkımını engellemeye yardımcı olur. İmmuntolerans gelişmesinden sorumlu tutulmuştur.

Sitokin fırtınasında laboratuvar bulguları değişkendir ve altta yatan nedenden etkilenir. C-reaktif protein (CRP) gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçleri evrensel olarak yüksektir ve ciddiyetle ilişkilidir [7]. Birçok hastada hipertrigliseridemi, lökositoz, lökopeni, anemi, trombositopeni gibi çeşitli kan sayımı anormallikleri, yüksek ferritin ve yüksek D-dimer sevieleri vardır. Klinik bir bakış açısından, aşırı sitokin salınımının mümkün olan en erken tespiti, terapötik kararlarla ve nihayetinde prognoz ve sonuçla ilişkili olabileceğinden son derece önemlidir[8].

Sitokin fırtınası yetersiz tedavi edilirse immün disregülasyona bağlı çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen patolojik durumlar görülür. Prognostik ve terapötik etkileri olduğu için klinisyenin sitokin fırtınasını tanıması önemlidir. Sitokin fırtınası için genel tedavi stratejisi; kritik organ fonksiyonunu sürdürmeye yönelik destekleyici bakımı, altta yatan hastalığın kontrolünü ve anormal bağışıklık sistemi aktivasyonu için tetikleyicilerin ortadan kaldırılmasını ve aktifleştirilmiş bağışıklık sisteminin hasarını sınırlamak için gereken immünomodülasyonu içerir [9].

Yoğun bakımda kritik hastalarda hiperinflamasyon durumunda gelişen şok tablosunda hemen ve hızlıca hemodinamik destek sağlanmalı ve geri dönüşümsüz organ hasarının önüne geçilmelidir. Şok nedeni araştırılırken resüsitasyona başlanmalıdır. Resüsitasyonun bileşenleri şu 3 başlıkta toparlanabilir; ventilasyon, sıvı resüsitasyonu ve vazopressör/inotrop tedavisi. Yoğun bakımda vazoplejik şok durumlarında en çok kullanılan vazopressör norepinefrindir (NE).

Bir dizi ilaç, sitokin fırtınasında ve neden olduğu sistemik bozuklukların tedavisinde etkilidir. Son yıllarda; yoğun bakımlarda sitokin fırtınası nedeniyle hiperinflamasyona bağlı organ fonksiyon bozukluğu gelişen kritik hastalarda immünomodülasyon ve klinik sonuçları iyileştirmek için ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon teknikleri kullanılmaya başlanmıştır [10,11]. İmmun yanıtın

karmaşıklığından dolayı, tek bir mediyatörün nötralizasyonunun inflamatuvar yanıtı modüle etmede etkili olması mümkün değildir. Hem ekzojen hem de endojen inflamatuvar mediyatörleri ortadan kaldırabilen çeşitli hemadsorbsiyon cihazları mevcuttur. Bu tür araçlardan biri de **oXiris®** hemadsorbsiyon cihazıdır. oXiris®, üzerine pozitif yüklü bir polietilenimin yüzey işleminin eklendiği, yüksek geçirgenliğe sahip, poliakrilonitril (AN69) bazlı bir membrandır. oXiris® membranının; elektrik potansiyelleri aracılığıyla adsorpsiyon sağladığından, pozitif yüklü sitokin moleküllerini güçlü bir şekilde adsorbe edebildiği düşünölmektedir. Vücuttaki inflamasyonu iyileştirebildiği, inflamatuvar faktörlerin neden olduğu kademeli reaksiyonu hızla rahatlattığı ve böylece hastaların tedavi sonucunun iyileştirilebildiği düşünölmektedir [12–16]. Bu tekniklerin kullanılması lehine düşük kaliteli kanıt düzeyine rağmen, etkinliklerini, güvenliğini ve potansiyel yeni uygulamalarını daha fazla araştırmak için yapılan çalışmalar gelişmeye devam etmektedir.

Biz bu çalışmada, yoğun bakımlarda mikrobiyolojik bulgusu olmayan, aşırı derecede yüksek sitokinlerle birlikte şiddetli bir hiperinflamatuvar yanıt görölen ve buna bağlı organ disfonksiyonu gelişen kritik hastalarda ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin hemodinami ve mortalite üzerine etkilerinin görölmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRİTİK HASTALARDA GELİŞEN ŞOK

2.1.1. Şokun Tanımı

Şok, akut bir dolaşım yetmezliği durumu olup hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını devam ettirmek için gereksinim duydukları oksijen miktarının hücrelere sunulmaması sonucu oluşur [17]. Hızlı müdahale edilmediğinde geri dönüşümsüz organ hasarı, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gerçekleşir. Sıklıkla yoğun bakım endikasyonu oluşturur. Şok tanısı klinik, hemodinamik ve biyokimyasal belirteçler ile konulur. Hipotansiyon sıklıkla bulunmakla birlikte, şok tanısı için şart değildir [18]. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncında düşüş maskelenebilir. Hipotansiyon olduğunda, sistolik arter basıncı genellikle 90 mmHg altında ya da ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg altındadır ve genellikle taşikardi eşlik eder. Doku perfüzyon bozukluğunun klinik bulguları 3 ‘pencere’ (cilt, renal ve nörolojik) aracılığıyla gözlemlenebilir [17]. Kapiller geri dolum zamanında uzama, böbrek kan akımında azalma ve bilinç değişiklikleri görülebilir.

Şokun en önemli biyobelirteci kan laktat düzeyidir [19]. Laktatta görülen artış dokularda oksijen kullanımının bozulduğunu gösterir. Doku perfüzyonundaki yetersizlik sonucu oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasında dengesizlik meydana gelir.

Kan basıncı, damarların elastik duvarlarını geren kuvvete denir. Kan basıncı vazopleji sonucu sıklıkla düşer. Vazopleji, sadece sepsiste değil tüm şok süreçlerinde çeşitli noktalarda bulunur ve kontrolsüz bir vazodilatasyonu ve vazopressör gereksinimini gösterir [20]. Yüksek doz vazopressör gereksinimi, özellikle kalp işlevlerinin normal olduğu hastada vazoplejiye işaretir. Bu duruma yol açan inflamasyon, nitrik oksit (NO) salınımı ve serbest radikaller; sepsisin yanı sıra hemorajik şokta, iskemi – reperfüzyon hasarıyla birliktelik gösteren durumlarda da bulunur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu gelişen vazokonstriksiyon ile

kan basıncı normal sınırlar dahilinde bulunsa da; laktat seviyesinin yüksek olması ve bozuk doku perfüzyonu bulguları ile şok tanısı konulabilir.

2.1.2. Şok Tipleri

Birden çok şok tipi bulunmakla birlikte doku hipoksisine yol açan ortak nokta doku oksijen ihtiyacının karşılanmamasıdır. Aynı hastada; birden fazla şok tipi görülebilir ya da bir şekilde başlayan şok ikinci bir tipe evrilebilir.

Tablo 1: Şok tipleri ve en sık görülme nedenleri

Kardiyojenik	<ul style="list-style-type: none">• Akut miyokard infarktüsü• Kardiyomiyopati• Kapak hastalıkları• Miyokardit• Ağır aritmiler• Duvar defektleri
Obstrüktif	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner tromboemboli• Perikard tamponadı• Tansiyon pnömotoraks
Hipovolemik	<ul style="list-style-type: none">• Kanama• Travma• Dehidratasyon• Yanıklar• Üçüncü boşluğa kayıplar
Distribütif (Vazoplejik)	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis• Anafilaksi• Omurilik hasarı• Addison krizi• Miksödem koması• Siroz

Şok tipi ve nedeni anamnez ya da muayene ile belirlenebilir. Septik şok, yoğun bakım hastalarında en sık karşılaşılan şok tipidir. Kardiyojenik ve hipovolemik şok ise diğer sık görülen şoklardır. Obstrüktif şok nadir görülür [17].

Şok ayırıcı tanısında cilt rengi ve sıcaklığı, juguler venöz dolgunluk, periferik ödem gibi bulgular önemlidir. Ekokardiyografi; kısa sürede, ayırıcı tanıya yönelik çok önemli bilgiler verir. Mümkün olan her durumda, şoklu her hastada ekokardiyografi yapılmalıdır.

Damar içi hacmin vücut içi veya vücut dışına kaybı hipovolemik şoka neden olur. Kırk yaş altı, genç popülasyonda önde gelen ölüm sebebidir. Kanama dışında gastrointestinal kayıplar (diyare, kusma), üçüncü boşluğa kayıplar (ileus), yanıklar, diabetes insipidus nedeniyle de damar içi hacmin azalması söz konusu olabilir.

Kardiyojenik şok; primer kardiyak disfonksiyon sonucu uç organ hasarı gelişmesidir. Düşük kalp debisi söz konusudur ve oksijen sunumu yetersizdir. Akut miyokard infarktüsü en sık nedenidir. Azalmış doku perfüzyon bulgularına ek olarak kardiyak pompanın arkasında kan göllenir ve buna bağlı bulgular görülür. Akciğer ödemi, hepatomegali juguler vende dolgunluk oluşur. Santral venöz basınç yüksektir. Ekokardiyografide ventriküller büyüktür ve kontraktilite azalmıştır.

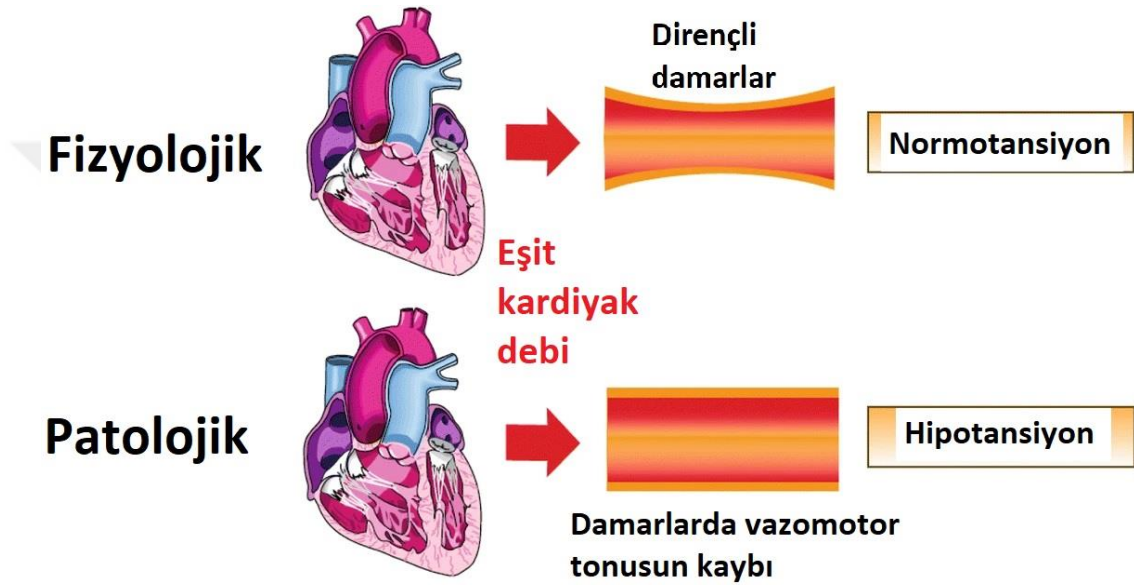
Obstrüktif şok; genel olarak ventrikül dolumunu veya ventrikül ejeksiyonunu engelleyen bir obstrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Pulmoner emboli en önemli obstrüktif şok nedenlerindedir. Pulmoner emboli ya da pnömotoraks varlığında ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu görülür. Tamponadda ekokardiyografi tanı koydurucudur ve effüzyon doğrudan görülebilir.

Distribütif (Vazoplejik) şok; yoğun bakım ünitesinde en sık sepsise bağlı distribütif şok görülür. Vazoplejiye bağlı hipovolemi ve hipotansiyon görülür.

2.1.3. Distribütif (Vazoplejik) Şok

2.1.3.1. Vazopleji tanımı:

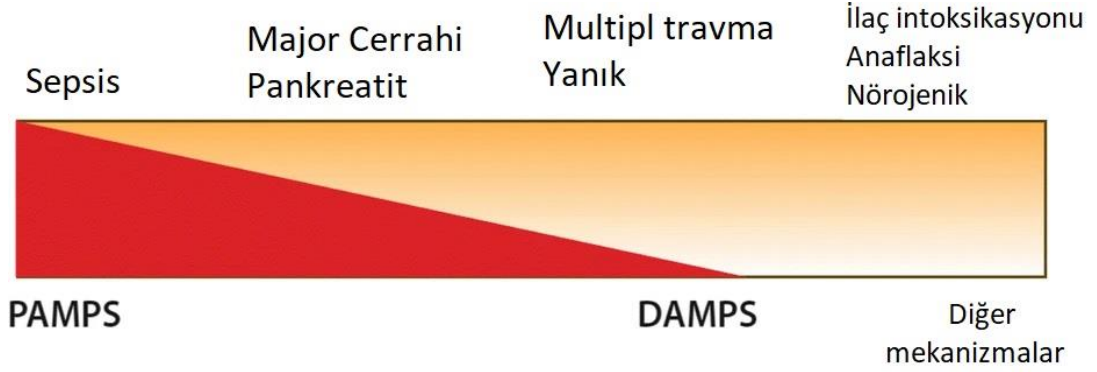
Vazopleji, normal veya artmış kalp debisi varlığında, derin hipotansiyon veya bundan kaçınmak için tedavi gereksinimi olarak kendini gösteren anormal derecede düşük bir sistemik vasküler dirençtir.



Şekil 1: Eşit kalp debisi koşulları altında dirençli damarlardaki tonus ile sistemik kan basıncı arasındaki ilişki

Vazoplejinin patofizyolojisinde PAMP'lar (Pathogen-associated molecular pattern molecules) (patojenle ilişkili moleküler modeller) ve DAMP'lar (damage-associated molecular pattern molecules) (hasarla ilişkili moleküler modeller) adı verilen uyarıcılar yer almaktadır. Bu uyarıcılara verilen yanıt, vazodilatasyon ve artan kılcıl geçirgenliğin bir kombinasyonunu oluşturur. Kapiller sızıntı, vazoplejinin aracılık ettiği daha büyük damar kapasitansı ile birleştiğinde, yaygın hipovolemi ile sonuçlanabilir.

2.1.3.2. Distribütif (vazoplejik) şok nedenleri:



Şekil 2: Vazoplejik şok nedenleri

Vazopleji, hiperlaktatemi ile birlikte olabilen doku hipoperfüzyonunun görüldüğü dolaşım bozukluğudur [17]. Yüksek laktat varlığı, şok varlığında kötü prognoza işaret eder [21,22].

Yoğun bakımda vazoplejinin en yaygın nedeni sepsistir. Sepsiste olan hastanın OAB'yi 65 mmHg düzeyinde tutmak için vazopressör ihtiyacının olması, septik şok olarak kabul edilmektedir.

Kalp cerrahisi sonrası hastalarda ortaya çıkan vazopleji en sık ikinci nedendir. Hipotansiyona katkıda bulunan bozulmuş kalp debisi (kanamaya bağlı önyükün azalması, bozulmuş miyokardiyal aktivite, kardiyak tamponad oluşumu) riski her zaman mevcut olduğu için tanı daha karmaşıktır. İkinci ana karmaşılaştırıcı faktör, vasküler tonusu doğrudan etkileyen vazodilatör inotropaların (dobutamin, milrinon) sık kullanımınıdır.

Kalp dışı cerrahilerde de vazopleji görülebilir. Majör kalp dışı cerrahiyi takiben hastalarda vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, genellikle övolemiyi sağlamak için uygun resüsitasyonun ardından yeterli OAB'yi sürdürmek için vazopressörlere gereksinim olarak ortaya çıkar ve insidansı nadiren rapor edilir. Bildirilen risk faktörleri, uzun süreli ve kan transfüzyonu gerektiren cerrahilerdir [23,24]. Epidural analjezi gibi nöraksiyel blokajın sistemik vazodilatör

etkilerini ortadan kaldırmak için yeterince resüsite edilmiş bir hastada vazopressörlere ihtiyaç duyulması da vazopleji olarak düşünülmelidir.

Yanıklar, travma ve pankreatit ise vazoplejiye sebep olan, hipermetabolizma ve sistemik inflamasyonun yer aldığı durumlardır. Enfeksiyon olmasa bile vazoplejiye bağlı ciddi organ disfonksiyonları görülebilir.

2.1.3.3. Distribütif şok patofizyolojisi:

Sistemik vasküler direnç, damarların tunika media tabakasındaki düz kas hücrelerinin kontraktilitesine bağlı gelişen arteriolar çap değişiklikleri tarafından belirlenir. Vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) kasılma durumu 'vasküler tonus' olarak adlandırılır ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlenir. Vasküler tonus intrensek ve ekstrensek mekanizmalar tarafından kontrol edilir.

İntrensek mekanizmalar;

1. Endotelial salgılar (NO, prostasiklin, endotelin)
2. Vazoaktif metabolitler (asidoz, hipoksi, hidrojen peroksit)
3. Otokoidler (serotonin, prostaglandinler, tromboksan A₂)

Ekstrensek mekanizmalar;

1. Sempatik nöral kontrol ve adrenalin
2. Anjiyotensin II
3. Vazopressin

NO, endotelden komşu VSMC'ye ve kan dolaşımına yayılır ve vazodilatasyona, VSMC'nin proliferasyonunun inhibisyonuna, trombosit aktivasyonuna ve lökosit adezyonuna neden olur. Endotelial nitrik oksit sentaz [25] ve daha az ölçüde nöronal nitrik oksit sentaz [26] (sırasıyla eNOS ve nNOS) tarafından L-arjininden üretilir. eNOS ve nNOS fizyolojiktir ve kalsiyum bağımlı etki oluştururlar. Bradikinin ve trombin dahil inflamatuvar otokoidler, eNOS'u aktive ederek NO üretimine ve vazodilatasyona neden olur. Lipopolisakkarit (LPS) gibi inflamatuvar sitokinler, PAMP'lar ve DAMP'lar kalsiyumdan bağımsız ve patolojik olan indüklenebilir NOS formunun (iNOS) sentezini indükler. Bu durum,

NO düzeyinde 2-3 kat artışa neden olur ve şokta akut vasküler disfonksiyonun ana sebebidir [27]. NO lipofilik olması sayesinde kolaylıkla hedef hücrelere girer ve solubl guanilat siklazı aktive eder ve sonuçta 3'-5'-siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarını arttırır. cGMP ise; protein kinaz G'yi aktive eder ve miyozin hafif zincirin kinazın defosforilasyonu ile vazodilatasyon gelişir.

Prostasiklin (PGI₂) endotel tarafından üretilir ve trombosit agregasyonuna neden olur[28] ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) - Protein kinaz A aracılı vazodilatasyona neden olur [29,30]. PGI₂ üretimi inflamasyonda büyük ölçüde artar ve vazodilatasyona katkıda bulunur. IL-1, TNF- α , hipoksi ve LPS dahil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar stres faktörleri ve/veya PAMP'lar; Siklooksijenaz (COX) - 2 izoformunun indüklenmesini ve PGI₂ sentezinin artmasına neden olur, böylece vazopleji gelişir.

Kısa ömürlü bir prostanoid olan tromboksan A₂ (TXA₂), PGI₂'nin etkilerine karşı çıkar ve vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu teşvik eder [31]. TXA₂ vasküler düz kastaki tromboksan – prostanoid reseptörlerine bağlanarak vasküler tonusu düzenler ve diğer ajanlarla uyumlu olarak kalsiyum akışını ve vazokonstriksiyonu teşvik eder [32]. Hayvan çalışmaları, tromboksan – prostanoid reseptörünün devre dışı bırakılmasının, azalmış iNOS ekspresyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür, bu da TXA₂'nin vazopleji düzenleyicisi olarak bir rol oynadığını düşündürmektedir [33,34]. Sepsisli hastalarda yapılan bir ön çalışmada; TXA₂ ve PGI₂ arasındaki dengenin önemli olduğu, yüksek TXA₂ seviyelerinin daha kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır [35].

Endotelin 1 (ET1), endotelin ailesinin baskın izoformudur ve vazokonstriktör görevi gören küçük bir peptittir [36]. ET1, VSMC'deki endotelin A reseptörlerini aktive eder, bu da hücre içi kalsiyum yükselmesini ve kasılmayı sağlar [37]. Endotelde ve VSMC'de endotelin B reseptörlerinin alt tipleri; vazodilatasyon ve düz kas kasılması yoluyla bazal tonusu kontrol etmek için bir oto-düzenleyici mekanizma görevi görür [38]. Bununla birlikte, inflamatuvar stres koşullarında, ET1'in, IL-1, TNF- α ve IL-6'nın sentezini artırarak, bir dizi sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla potansiyel olarak zararlı etkileri vardır [39]. ET reseptör alt

tiplerinin seçici ve seçici olmayan blokajının, bir dizi hayvan modelinde umut verici olduğu gösterilmiştir [40].

Serbest oksijen radikalleri de vasküler tonusun düzenlenmesinde rol alır. Süperoksit dismutaz, süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Şok durumlarında, aşırı NO üretimi gerçekleşir. NO'nun süperoksit dismutaz enzimiyle yarışmaya girmesi ve O_2^- radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Böylece NO'nun fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar. NO'nun zararlı etkilerinden $ONOO^-$ sorumludur. $ONOO^-$ 'nin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit, hidroksil radikali, nitronyum iyonu gibi toksik ürünlere dönüşür.

Hidrojen sülfid de (H_2S) vasküler tonusu etkileyen intrinsek faktörlerdendir. Vasküler düz kasa kolayca yayılır ve düşük konsantrasyonlarda sitoprotektif etkilere sahiptir; ancak sepsiste önemli ölçüde yükselir [41]. Daha yüksek konsantrasyonlarda H_2S ; mitokondriyal fonksiyonun bozulmasıyla birlikte sitokrom c oksidazın inhibisyonu, potasyum Adenozin Trifosfat (ATP) kanallarının aktivasyonu ve endotelial anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesinin inhibisyonu dahil olmak üzere bir dizi oksijene bağlı etki yoluyla vazodilatör şok gelişimine katkıda bulunur [42–45]. Ek olarak, H_2S NO ile etkileşime girerek NO eylemlerini azaltabilir[46,47].

Potasyumun ATP'ye duyarlı potasyum kanallarından akışı, VSMC membran potansiyelinin düzenlenmesi için önemli bir mekanizmadır. Potasyum kanallarının aşırı aktivasyonu; hücrenin hiperpolarizasyonuna ve bunun sonucunda voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inaktivasyonuna neden olur. Ardından gelen vazodilatasyon, vasküler disfonksiyonun önemli bir itici gücüdür [48]. Düşük pH [49] ve dolaşımdaki laktat artışı [50] dahil olmak üzere bir dizi dolaşımdaki faktör; potasyum kanalı aracılı vasküler disfonksiyonu tetikleyebilir.

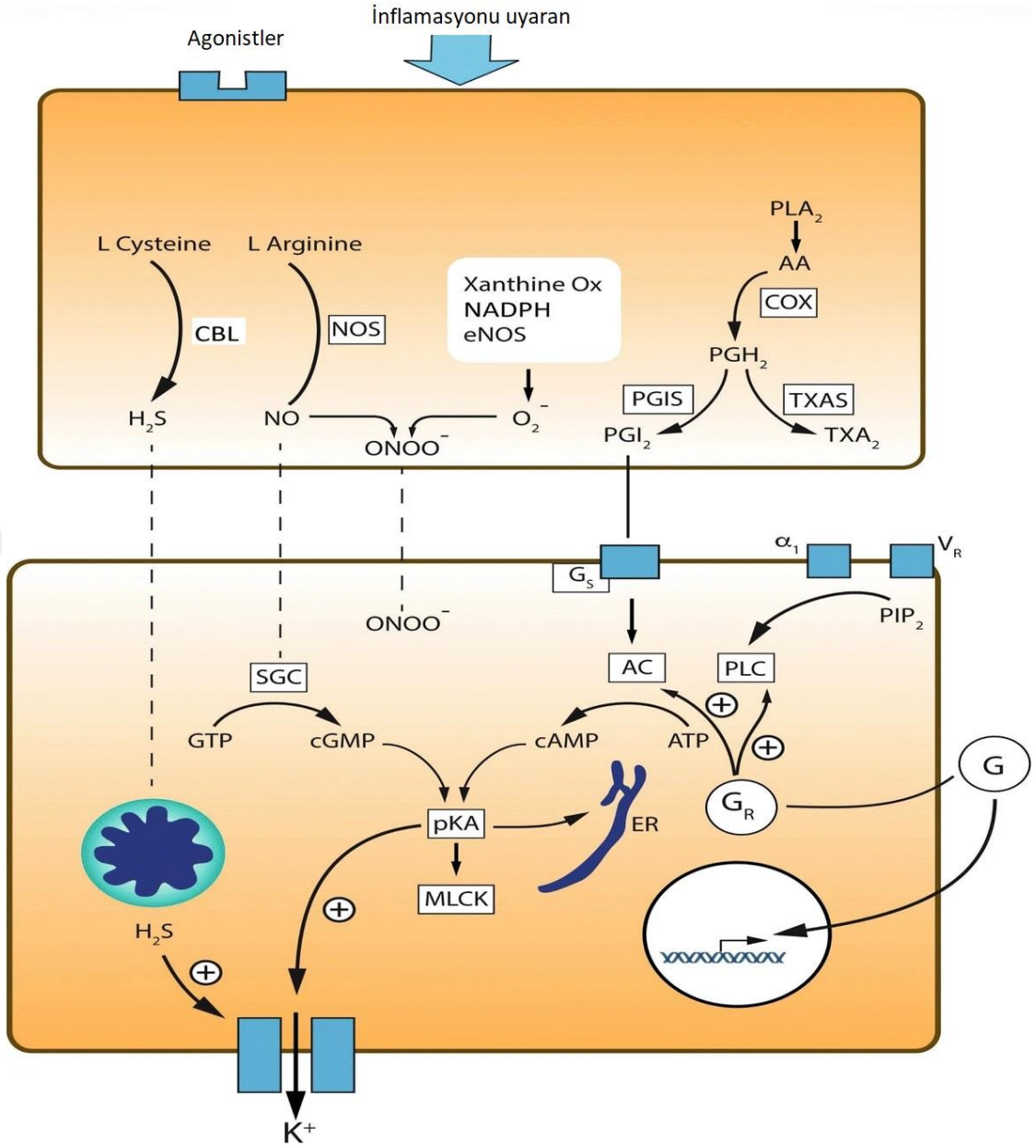
Katekolamin direnci, vazoplejiye neden olan ekstrinsek faktörlerden biridir. Hayvan modelleri, sepsisin sonraki aşamalarında alfa-1 adrenoseptör

ekspresyonunun düştüğünü ve bunun da NE'ye karşı periferik dirençle sonuçlandığını ileri sürmektedir [51,52].

Kortikosteroid yanıtı da vasküler tonusu etkileyen önemli ekstresek faktörlerden biridir. Glukokortikoidler, inflamasyonda dolaşımdaki immün hücre fonksiyonu ve sitokin salınımı dahil olmak üzere pek çok süreçte yer alır [53]. Bu süreçler, iNOS aracılı NO sentezi ve COX₂ aktivitesi [54] dahil olmak üzere bir dizi ara yolun düzenlenmesi ile yürütülür. Steroid reseptörleri hem endotelde hem de vasküler düz kasta bulunur ve fizyolojik koşullar altında dolaşımdaki katekolaminlere ve anjiyotensin II'ye yanıtı güçlendirir [55,56]. Sınırlı kanıtlar, şok durumlarında, kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliğinin gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu yetersizliğin nedenleri arasında hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin göreceli yetersizliği [57], adrenal yetmezlik [58] veya nekroz [59] ve bazı durumlarda kortikosteroidlere periferik direnç [58] yer alır. Bu faktörler, şokta vasküler disfonksiyonu alevlendirmek için birleşebilir ve septik şokta vazopressör bağımlılığının şiddetini veya süresini azaltmak için ekzojen steroid uygulamasının önerilen yararı için bir mekanizma sağlayabilir [60–62].

Endojen vazopressinin de vasküler tonus üzerinde önemli etkileri vardır. Vazopressin, VSMC yüzeyindeki spesifik V₁ reseptörleri aracılığıyla etki ederek, G proteinine bağlı reseptörler ve fosfolipaz C aracılığıyla hücre içi kalsiyum artışına ve vazokonstriksiyona neden olur. Septik şokta, şokun erken evrelerinde vazopressinin plazma konsantrasyonları artar; ancak 24 saat sonra normalin altındaki seviyelere düşer, bu da vazoplejiye neden olur [63]. Bu, hayvan modellerinde gözlemlenen bir fenomen olan periferik reseptör sayılarındaki azalma ile ilişkili olabilir [52]. Ek olarak, endotel hücreleri üzerindeki V₂ reseptörleri, artan NO sentezi yoluyla vazodilatasyona neden olabilir [64].

Sonuç olarak; Vazopleji, katkıda bulunan çok sayıda potansiyel mekanizma ile vasküler reaktivite etrafında odaklanan karmaşık bir olgudur. (Şekil 3'te özetlenmiştir)



Şekil 3: Vazoplejik şok patofizyolojisi

2.1.4. Şoklu Hastaya Yaklaşım

Şoklu hastalarda hemen ve hızlıca hemodinamik destek sağlanmalı ve geri dönüşümsüz organ hasarının önüne geçilmelidir. Şok nedeni araştırılırken resüsitasyona başlanmalıdır.

Arter kateteri, monitörizasyon ve örnekleme için gereklidir. Santral ven kateteri vazoaaktif ajanların ve sıvıların verilmesi ve tedaviyi değerlendirmek için gereklidir. Şokun erken aşamasında tedavi probleme yöneliktir. Dolayısıyla hangi tip şok olursa olsun tedavi hedefleri aynıdır ve bu hedefler; doku perfüzyonunu arttırmak ve böylece doku hipoksisini engellemektir.

Resüsitasyonun bileşenleri şu 3 başlıkta toparlanabilir;

1. Ventile et
2. İnfüze et (sıvı resüsitasyonu)
3. Pompa ile ilaç ver (inotrop, vazopresör)

2.1.4.1. Şoklu hastada ventilasyon desteği:

Oksijen sunumunu arttırmak ve pulmoner hipertansiyonu engellemek amaçlı bir an önce oksijen desteği sağlanmalıdır. Periferik vazokonstriksiyon nedeniyle nabız oksimetresinin güvenirliliği azalır ve arter kan gazı incelemesi gerekir.

Kritik hastada ventilasyon desteği endotrakeal entübasyon ile sağlanır. Noninvaziv ventilasyon uygulaması sırasında oluşabilecek teknik aksaklıklar ya da desteğin yetersiz kalması gibi durumlarda kritik durumdaki şoklu hastanın kardiyovasküler rezervi bu ek yükü tolere etmekte zorlanabilir ve hemodinamik kollaps gelişebilir. Dolayısıyla invaziv ventilasyon tercih nedenidir. Ayrıca, invaziv ventilasyon solunum kaslarının oksijen gereksinimi de azaltarak bu kaslara sunulan oksijenin vücudun başka bölgelerine yönlenmesine yardımcı olur.

2.1.4.2. Şoklu hastada sıvı resüsitasyonu:

Hemodinamik instabilitenin nedeni ilk aşamada belirlemek zor olabilmekle birlikte kardiyovasküler resüsitasyon, kan basıncı ve kalp debisi ölçümlerinden yola

çıkılarak yapılır. Buradaki amaç kalp debisini ve dolayısıyla doku oksijen sunumunu arttırmaktır.

Sıvı resüsitasyonu, verilen kalp debisini arttıracaksa ve bu artış doku perfüzyonunda düzelmeyi sağlayacaksa yapılmalıdır [65]. Şokun erken evresinde sıvı yanıtlılığı bulunmakla beraber ilerleyen dönemde bu yanıt sıklıkla kaybolur[66].

Sıvı resüsitasyonunun aşırıya kaçması tüm sistemleri etkileyen yaygın ödeme sonuçlanır. Dolayısıyla verilecek sıvı miktarını belirlemek önemlidir. Ancak, bu miktarı belirlemek kolay değildir. Kalp debisi monitörleriyle doğrudan atım hacmi ölçümü ya da nabız basınç değişkenliği, atım hacim değişkenliği gibi değerlerin ölçümü bu amaçla kullanılabilir. Ancak bu ölçümlerin yapılmasında bazı kısıtlamalar bulunmaktadır ve her hastaya uygulanamaz. Pasif bacak kaldırma testi daha geniş hasta grubunda uygun olmakla birlikte hassas bir kalp debisi ölçümü gerektirir. Hangi test kullanılırsa kullanılsın, bir kısım hasta net bir sonucun ortaya çıkmadığı ‘gri alanda’ bulunmaktadır. Ek olarak sıvı yanıtlılığının pozitif olması her zaman sıvı verilmesi gerektiği anlamına gelmez [67].

Fluid challenge ile hastanın sıvı resüsitasyonuna tepkisi ölçülerek sıvı verilmesinin yaratacağı olası negatif etki sınırlandırmaya çalışılır. *Fluid challenge* yaparken öncelikle verilecek sıvı tipi ve miktarı belirlenir. Sonra sıvının verilme hızı belirlenir. Daha sonra ise kalp hızında düşme, kan basıncında yükselme, kalp debisinde yükselme gibi hedefler belirlenmelidir. Son olarak güvenlik limitleri belirlenmelidir. Akciğer ödemi sıvı verilmesiyle ilgili ciddi komplikasyonlardan biridir [68].

Sıvı tedavisinde tedavi basamaklarına karar verilirken hasta temelli düşünmek gerekir. Kristalloid ve kolloid ayrımı, salin ya da dengeli kristalloid verilmesi gibi seçimlerde sıvı tedavisi endikasyonu ve hastaya ait özellikler birlikte düşünülmelidir [69]. Örnek olarak %0.9 NaCl ile resüsitasyonun hiperkloremik metabolik asidoz yaptığı bilinmekle birlikte, kusması olan hipokloremik metabolik alkalozu bulunan hastada doğru seçim olabilir. Benzer şekilde septik şokta sentetik kolloid kullanımı kontrendike iken hemorajik şokta tercih edilebilir.

2.1.4.3. Şoklu hastada vazopresör ve inotrop tedavisi:

2.1.4.3.1. Vazokonstriksiyonun fizyolojik mekanizmaları:

Vazopressörler, vazokonstriksiyonu indükleyen ve böylece OAB'yi yükselten güçlü bir ilaç sınıfıdır. Vazopressörler, kardiyak kontraktiliteyi arttıran inotropilerden farklıdır. Bununla birlikte, birçok ilacın hem vazopressör hem de inotropik etkileri vardır. Birçok vazopressör 1940'lardan beri kullanılmasına rağmen, az sayıda kontrollü klinik çalışma, bu ajanları doğrudan karşılaştırmış ya da kullanımlarından dolayı geliştirilmiş sonuçları belgelemiştir [70] Bu nedenle, bu ajanların yaygın olarak kullanımında uzman görüşleri ve hayvan deneyleri verisi büyük ölçüde önemlidir.

Vazopressör aktivitesi ile ilgili adrenerjik reseptörlerin ana kategorileri, alfa-1, beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin yanı sıra dopamin reseptörleridir [71,72].

Vasküler duvarlarda bulunan alfa-1 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, belirgin vazokonstriksiyona neden olur. Alfa-1 adrenerjik reseptörler de kalpte bulunur ve artmış kronotropi olmaksızın kasılma süresini uzatabilir. Bununla birlikte, bu fenomenin klinik önemi açık değildir [70,73]

Beta-1 adrenerjik reseptörler, kalpte en yaygın olan reseptörlerdir ve minimal vazokonstriksiyon ile inotropi ve kronotropide artışa aracılık eder. Kan damarlarında beta-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması vazodilatasyona neden olur.

Dopamin reseptörleri renal, splanknik (mezenterik), koroner ve serebral vasküler yataklarda bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması vazodilatasyona yol açar. Dopamin reseptörlerinin ikinci bir alt tipi NE salınımını indükleyerek vazokonstriksiyona neden olur[70].

Bazı ajanlar miyokardiyal kasılma yapısının kalsiyuma duyarlılığını artırır, bu da myofilament geriliminde ve miyokard kontraktilitesinde (örneğin, pimobendan, levosimendan) bir artışa neden olur. Bu ajanların, fosfodiesteraz inhibisyonu gibi, inotropi ve vazodilasyonu artırabilen ve klinik profillerine önemli ölçüde katkıda bulunabilecek ek farmakolojik özellikleri vardır.

Anjiyotensin reseptörleri, ligand olarak anjiyotensin II'ye sahip G-bağlı protein reseptörleridir. Anjiyotensin II, renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin bir

parçası olan bir vazokonstriktördür. Reseptörler uyarıldığında sitosolik kalsiyum konsantrasyonlarındaki artış, aldosteron ve vazopressin sekresyonu ile dolaylı olarak vazokonstriktif etki gösterir[74].

Hipotansiyon; hipovolemiden (örn., Eksanguinasyon), pompa başarısızlığından (örn., Ciddi medikal dirençli kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü sonrası şok komplikasyonundan) veya kan akışının patolojik olarak kötü dağılmasından (örn. Septik şok, anafilaksi) kaynaklanabilir [70].

Vazopressörler, başlangıç sistolik kan basıncında >30 mmHg düşüş veya OAB'de <60 mmHg azalmada (her iki durumda da hipoperfüzyona bağlı olarak son organ disfonksiyonu ile sonuçlandığında) endikedir. Vazopressör tedavisine başlanmadan önce hipovolemi düzeltilmelidir [75].

Yeterli intravasküler hacmin sağlanması, vazopressörlerin başlatılmasından önce çok önemlidir. Bir örnek olarak, septik şoku olan hastaların çoğu, vazopressörlerin maksimal olarak etkili olması için en az 2 litre intravenöz sıvı gerektirir [76].

Vazopressörler, eşlik eden hipovoleminin belirlenmesinde etkisiz veya sadece kısmen etkili olacaktır [70]. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya kalp yetmezliği nedeniyle belirgin pulmoner ödem olan hastalarda sıvı kısıtlaması yapılabilir [77,78].

Bir başlangıç ajanının seçimi, altında yatan şok etiyolojisine dayanmalıdır (örn., anafilaktik şok için epinefrin, önemli hipotansiyon olmaksızın kalp yetmezliği vakalarında dobutamin). Doz, etkili kan basıncını sağlamak veya idrar çıkışı gibi kriterlerle kanıtlanan son organ perfüzyonunu sağlamak için titre edilmelidir [70]. Birinci ajanın maksimum dozları yetersiz ise ikinci bir ilaç eklenmelidir. Refrakter septik şok gibi ikili ajanın etkisiz olduğu durumlarda, anekdot raporları, üçüncü bir ajanın eklenmesini belirtir [70].

Vazopressörler ve inotropik ajanlar, eğer varsa, uygun şekilde yerleştirilmiş bir santral venöz kateter yoluyla uygulanmalıdır. Bu, ajanın sistemik dağılım için kalbe daha hızlı gönderilmesini kolaylaştırır ve periferik ekstrasvazasyon riskini ortadan kaldırır. Bir hastanın santral venöz kateteri olmadığında, vazopressörler ve inotropik ajanlar, uygun bir şekilde yerleştirilmiş periferik intravenöz kateterden, bir santral venöz kateter yerleştirilene kadar geçici olarak uygulanabilir.

2.1.4.3.2. Adrenerjik ajanlar:

Fenilefrin, NE, dopamin ve dobutamin gibi adrenerjik ajanlar, kritik hastalardaki en sık kullanılan vazopressör ve inotropik ilaçlardır (Tablo 2). Bu ajanlar, farklı reseptör seçiciliği ve klinik etkinliği gösterirler. (Tablo 3)

Tablo 2: Akut hipotansif durumların ve şokun tedavisinde vazopressörler ve inotropikler

	Başlangıç dozu	Genel bakım doz aralığı	Refrakter şokta maksimum doz aralığı
Vazopressörler (alfa – 1 adrenerjik)			
Norepinefrin	8-12 mcg/dk (0.1-0.15 mcg/kg/dk) Daha yaşlı yetişkinlerde 5 mcg/dk	2-4 mcg/dk (0.025-0.05 mcg/kg/dk)	35 -100 mcg/dk (0,5-0,75 mcg/kg/dk; en fazla 3,3 mcg/kg/dakikaya ihtiyaç duyulmuştur)
Epinefrin	1 mcg/dakika (0.014 mcg / kg/dk)	1-10 mcg/dk (0,014-0,14 mcg / kg/dk)	10-35 mcg/dk (0,14-0,5 mcg/kg/dk)
Fenilefrin	Stabilizasyona kadar 100-180 mcg/dk (0,5-2 mcg/kg/dk)	20-80 mcg/dk (0,25-1,1 mcg/kg/dk)	80-360 mcg/dk (1,1-6 mcg/kg/dk)
Dopamin	2-5 mcg/kg/dk	5-20 mcg/kg/dk	20-50 mcg/kg/dk
Antidiüretik Hormon			
Vazopressin	0.01-0.03 ünite/dk	0.03-0.04 ünite/dk	0.04-0.07 ünite/dk
İnotrop (beta – 1 adrenerjik)			
Dobutamin	0.5-1 mcg/kg/dk (daha ciddi kalp dekompansementinde 2.5 mcg/kg/dk)	2-20 mcg/kg/dk	20-40 mcg/kg/dk > 20 mcg/kg/dk dozları kalp yetmezliğinde önerilmez ve kurtarıcı tedavi için ayrılmalıdır.

*dozlar intravenöz dozlar olarak belirtilmiştir.

Tablo 3: Vazoaktif ilaç reseptör aktivitesi ve klinik etkileri

İlaç	Reseptör Aktivitesi				Baskın Klinik Etki
	Alfa-1	Beta-1	Beta-2	Dopaminerjik	
Fenilefrin	+++	0	0	0	SVR ↑↑, CO ↔/↑
Norepinefrin	+++	++	0	0	SVR ↑↑, CO ↔/↑
Epinefrin	++	+++	++	0	CO ↑↑, SVR ↓ (düşük doz) SVR ↑ (yüksek doz)
Dopamin (mcg/kg/dk) *					
0.5-2	0	+	0	++	CO ↑
5-10	+	++	0	++	CO ↑, SVR ↑
10-20	++	++	0	++	SVR ↑↑
Dobutamin	0/+	+++	++	0	CO↑, SVR ↓
İsoproterenol	0	+++	+++	0	CO↑, SVR ↓

+++ : Güçlü etki, ++ : Orta etki, + : Zayıf etki, 0 : Etki yok

*2-5 mcg/kg/dk arasındaki dozlar değişken etkilere sahiptir.

SVR: sistemik vasküler rezistans, CO: kardiyak debi

NE, hem alfa-1 hem de beta-1 adrenerjik reseptörleri üzerinde etki ederek, kuvvetli vazokonstriksiyon ve kalp debisinde orta düzeyde bir artış sağlar [70,75]. Refleks bradikardi genellikle, artmış OAB'ye yanıt olarak ortaya çıkar. NE ile hafif kronotropik etki bloklanır ve kalp tepe atımı değişmeden kalır, hatta hafifçe azalır. Septik şok tedavisi için NE tercih edilen vazopressördür [70]

Fenilefrin tamamen alfa-adrenerjik agonist aktiviteye sahiptir ve bu nedenle minimal kardiyak inotropi veya kronotropi ile vazokonstriksiyona neden olur. Sistemik vasküler rezistansı (SVR) yükselterek OAB'yi artırır [79]. Fenilefrinin

potansiyel bir dezavantajı, atım hacmini azaltabilmesidir, bu nedenle aritmiler nedeniyle NE'nin kontrendike olduğu veya diğer tedavilerde başarısızlığa uğramış hastalar için kullanılması uygundur [70]. SVR yükselmesi kardiyak ard yükü arttırsa da, çoğu çalışma kardiyak disfonksiyonu olmayan hastalarda kardiyak outputun (CO) korunduğunu veya arttığını belgelemektedir.

Epinefrin (Adrenalin) güçlü beta-1 adrenerjik reseptör aktivitesine ve orta derecede beta-2 ve alfa-1 adrenerjik reseptör etkilerine sahiptir. Klinik olarak, düşük dozda epinefrin beta-1 adrenerjik reseptörün inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle CO'yu arttırmaktadır, alfa adrenerjik reseptör ile indüklenen vazokonstriksiyon sıklıkla beta-2 adrenerjik reseptörün vazodilatasyonu ile dengelenmektedir. Sonuç, azalan SVR ve OAB üzerinde değişken etkilere sahip artmış bir CO'dur [70,72]. Bununla birlikte, daha yüksek epinefrin dozlarında alfa-adrenerjik reseptör etkisi baskındır ve artmış bir CO'ya ek olarak artmış SVR ile sonuçlanır. Epinefrin, septik şokta ikinci bir ajan olarak (NE sonrası), koroner arter baypas greftleme sonrası hipotansiyonun yönetimi için ve anafilaksinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [70].

Epinefrinin dezavantajları arasında disritmiler (beta-1 adrenerjik reseptör stimülasyonuna bağlı) ve splanknik vazokonstriksiyon bulunur. Şiddetli şoku olan hastalarda epinefrin kaynaklı splanknik vazokonstriksiyonun derecesi, NE veya dopaminden daha fazla gibi görünmektedir, bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir [70,80].

Efedrin daha az kuvvetle olmakla beraber epinefrine benzer şekilde, öncelikle alfa ve beta-adrenerjik reseptörler üzerinde etki gösterir. Efedrin, anestezi sonrası oluşan hipotansiyonun tedavisi dışında nadiren kullanılır [70].

Dopamin uygulanan doz aralığına bağlı olarak çeşitli etkilere sahiptir. Mutlak veya rölatif bradikardi ve düşük taşıyaritmi riski olan hastalarda NE'ye ikinci bir alternatif olarak sıklıkla kullanılır. Dopaminin kilo bazlı uygulanmasıyla, farklı bireylerde oldukça farklı serum ilaç konsantrasyonları elde edilebilir[81].

1. Dakikada 1 ila 2 mcg/kg dozlarında:

Dopamin, ağırlıklı olarak renal, mezenterik, serebral ve koroner yataklarda dopamin-1 reseptörleri üzerinde etki ederek seçici vazodilatasyona neden olur.

2. Dakikada 5 ila 10 mcg/kg dozlarında:

Dopamin ayrıca beta-1 adrenerjik reseptörleri uyarır, kalp atış hızındaki değişken etkilerle ve ağırlıklı olarak artan atım hacmi ile CO'yu arttırır.

3. Dakikada 10 mcg/kg dozlarında:

Dopaminin baskın etkisi alfa-adrenerjik reseptörleri uyarmak ve artmış bir SVR ile vazokonstriksiyon üretmektir [82,83].

Dopamin için bilinen doz aralığı dakikada 2 ila 20 mcg/kg'dır, ancak dakikada 130 mcg/kg kadar yüksek dozlar kullanılmıştır[83]. Kardiyak yetmezlik için kullanıldığında, dopamin dakikada 2 mcg/kg olarak başlatılmalı ve daha sonra yukarıda tarif edilen öngörülen farmakolojik aralıklara bağlı olmaktan ziyade arzu edilen fizyolojik etkiye göre titre edilmelidir [70].

Dobutamin bir vazopressör değil, vazodilatasyona neden olan bir inotropdur. Dobutaminin baskın beta-1 adrenerjik reseptör etkisi inotropi ve kronotropiyi artırır ve sol ventrikül dolum basıncını azaltır. Bu etkisi kalp yetmezliği olan hastalarda, kardiyak sempatik aktivitede bir azalmaya neden olur [84]. Bununla birlikte, minimal alfa-2 ve beta-2 adrenerjik reseptör etkileri nedeniyle artmış CO'ya refleks olarak oluşan vazodilatasyon ile genel vazodilatasyon oluşturur. Net etki, azalmış SVR'nin yanında kan basıncında küçük bir azalma olup/olmaksızın artmış CO'dur. Dobutamin ağır refrakter kalp yetmezliğinde, kardiyojenik şokta sıklıkla kullanılır ve hipotansiyon riski nedeniyle sepsiste rutin olarak kullanılmamalıdır. Dobutamin, dopamin düşük dozlarda yaptığı gibi, seçici olarak renal vasküler yatağı vazodilate etmez [70].

Isoproterenol, öncelikle bir vazopressörden ziyade inotropik ve kronotropik bir ajandır. Beta-1 adrenerjik reseptörler üzerinde etkilidir ve dobutaminin aksine, belirgin bir kronotropik etkiye sahiptir. İlacın beta-2 adrenerjik reseptörüne yüksek afinitesi; vazodilatasyona ve OAB'de bir azalmaya neden olur. Bu nedenle hipotansif hastalarda kullanımı, hipotansiyonun bradikardiden kaynaklandığı durumlar ile sınırlıdır[70].

Vazopressin ve analogları; diyabetes insipidus ve özofagus varis kanamasının tedavisinde kullanılır. Bununla birlikte, aynı zamanda vazodilatatör şokun

yönetiminde yardımcı olabilir (Tablo 2). Her ne kadar vazodilatör şokta kesin rolü tanımlanmış olsa da, öncelikle refrakter vazodilatör şokta, özellikle septik şokta veya epinefrine yanıtız olan anafilakside ikinci basamak ajan olarak kullanılır [85–91]. Ayrıca, birinci ajanının dozunu azaltmak için zaman zaman kullanılır. Vazopressin analogu olan terlipressin, vazodilatatör şoku olan hastalarda değerlendirilmiştir [92–97]. Vazopressin ve terlipressinin vazodilatatör şokta (çoğunlukla septik şok) etkileri, ilgili 10 randomize çalışma (1134 hasta) sistematik bir derleme değerlendirildi[98]. Altı çalışmanın (512 hasta) meta-analizi, vazopressin veya terlipressin ile plasebo veya destekleyici bakımı karşılaştırdı. Vazopressin veya terlipressin alan hastalarda kısa süreli mortalitede anlamlı bir iyileşme görülmemiştir. Bununla birlikte, vazopressin veya terlipressin alan hastalarda daha az NE kullanılmıştır

Vazopressinin etkileri doza bağılı olabilir. Randomize bir çalışmada, ikinci vazopressör madde olarak vazopressin gerektiren vazodilatör şoklu 50 hastada vazopressinin iki farklı dozu (0.067 IU/dk karşı 0.0333) karşılaştırıldı [99]. Daha yüksek doz, bu hastalarda yan etki sıklığını arttırmadan kan basıncını arttırmakta daha etkili olmuştur. Bununla birlikte, 0.03 IU/dk üzerindeki vazopressin dozları, bazı çalışmalarda koroner ve mezenterik iskemi ve deri nekrozu ile ilişkili bulunmuştur [100–103]. Bununla birlikte, terapötik aralıktan (0.04 ünite/dakika) daha yüksek olan dozlardan, diğer vazopressör ajanları ile yeterli bir OAB'ye erişilemediği sürece genellikle kaçınılır.

Vazopressinin kapatılmasının ardından gelişen *rebound hipotansiyon* yaygın olarak görülmektedir. Rebound hipotansiyonu önlemek için, dozu her 30 dakikada bir 0.01 IU/dk düşürülmelidir [70].

Vazopressinin diğer potansiyel yan etkileri hiponatremi ve pulmoner vazokonstriksiyondur[100–104]. Terlipressin, vazopressine benzer bir yan etki profiline sahiptir.

Vazopressörler ve inotropik ajanlar, hipoperfüzyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, lokal etkiler ve hiperglisemi gibi bazı önemli komplikasyonlara neden olma potansiyeline sahiptir. Ek olarak, bir dizi ilaç etkileşimi vardır.

2.1.4.4. Yoğun bakım ünitesinde şok gibi kritik hastalıklarda kullanılan SOFA skoru:

SOFA (Sıralı/Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skoru, Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği'nin 1994'teki bir konsensüs toplantısında oluşturulmuş ve 1996'da revize edilmiştir[105]. Amacı, 'hasta gruplarında zaman içinde organ disfonksiyonunun/yetmezliğinin derecesini niceliksel ve mümkün olduğunca nesnel bir şekilde tanımlamak' için bir skor oluşturmaktır [106]. Başlangıçta sepsise bağlı organ yetmezliği değerlendirilmesi olarak tanımlanan skorun, bir dizi kritik hastalıkta akut morbiditenin değerlendirilmesindeki faydası erken fark edildiği için başlığı değiştirildi.

SOFA, 6 sistemin (solunum, kardiyovasküler, hepatik, pıhtılaşma, böbrek ve nörolojik) her biri için 0'dan 4'e kadar puanlanan ve kötüleşen organ fonksiyon bozukluğunu yansıtan skordur (Tablo 4) [106,107].

Yoğun bakım ünitesinde şok gibi kritik hastalığı olan hastalarda organ işlevi çok hızlı değişebileceğinden, organ işlev bozukluğunun/yetersizliğinin basit varlığı veya yokluğu yerine bir zaman sürecini tanımlamak için SOFA skorunu düzenli olarak (günde en az bir kez) tekrarlamak mümkün olmalıdır.

Erken tanı ve hastaların prognozunun değerlendirilmesi; erken etkili tedavi ve hastaların prognozunun iyileştirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Tablo 4: SOFA skoru

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

2.2. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRİTİK HASTALARDA SİTOKİN FIRTINASINA BAĞLI GELİŞEN HİPERİNFLAMATUAR YANIT

2.2.1. Sitokin Fırtınası Tanımı

Çeşitli patojenler, otoimmün ve malign hastalıklar, aynı zamanda genetik bozukluklar ve bazı terapötik müdahaleler insan vücudunda yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar sendromlara yol açabilir. Ortak özellikleri, bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu nedeniyle büyük miktarda sitokin salınımıdır. Bu düzensiz inflamatuvar yanıt, kendi kendini güçlendiren geri bildirim yol açar ve nihayetinde konakçı için yaşamı tehdit edebilir. Bu durumlar yaygın olarak sitokin salınım sendromu (CRS) veya özellikle şiddetli seyirlerde sitokin fırtınası (CS)

olarak adlandırılır. Bugüne kadar, CS terimi için geçerli bir tanım yoktur. CS terimi genellikle interlökinler, interferonlar, kemokinler ve diğer mediyatörler dahil olmak üzere sitokinlerin salınmasıyla karakterize edilen aşırı bir bağışıklık tepkisi anlamına gelir. CS terimi ilk kez 1993 yılında James L. Ferrara tarafından allojenik kök hücre transplantasyonunu takiben gelişen akut greft-versus-host hastalığını tanımlamak için kullanılmıştır[108]. CRS terimi, 1991'de katı organ transplantasyonunda immünosupresif tedavi ortamında muromonab kaynaklı bir anti-CD3 sendromunu (CD: The Cluster of Differentiation) (Yüzey Farklılaşma Antijenleri) tanımlamak için kullanan L. Chatenoud'dan kaynaklanmıştır[109].

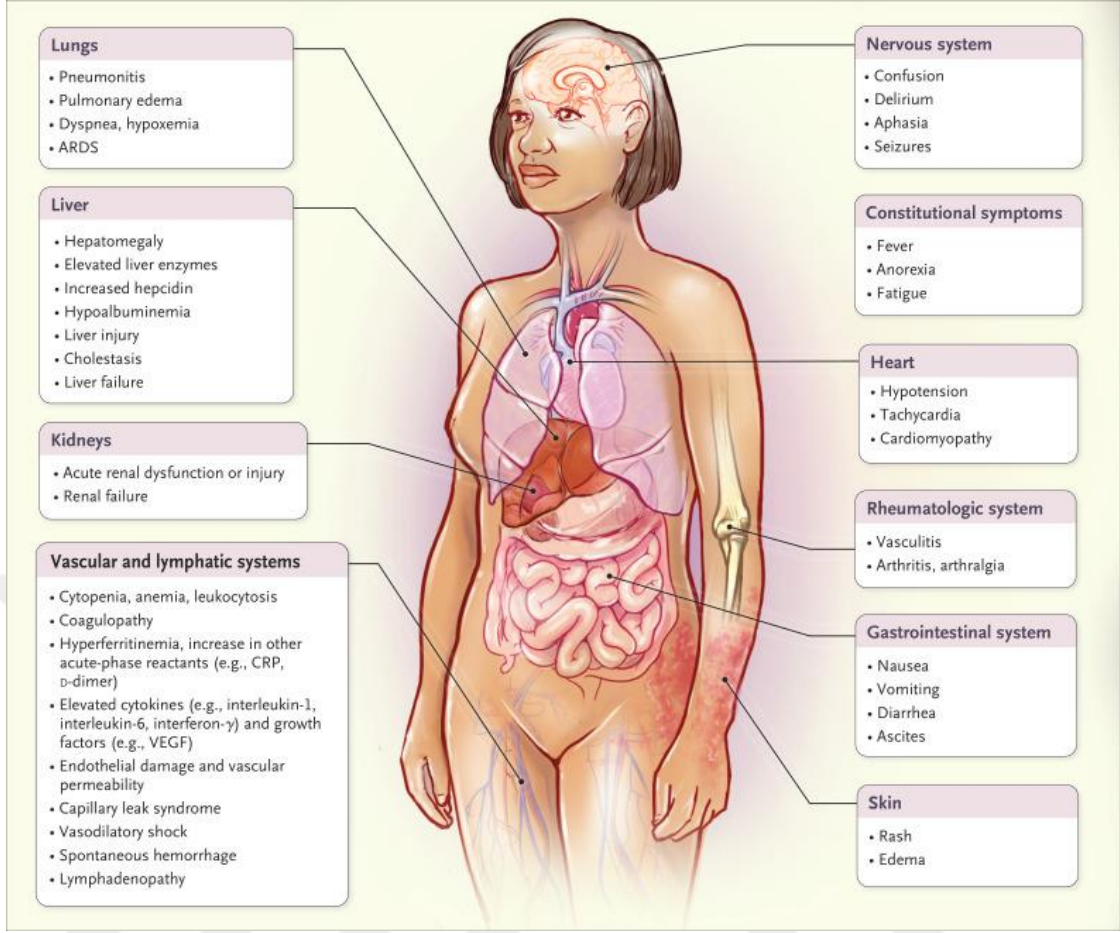
CS; anafilakside, graft-versus-host hastalığında, ARDS ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi belirli hastalıklarda, ayrıca kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisinde sıklıkla ortaya çıkar.

Tarihsel bir bakış açısından, sitokin fırtınası daha önce sepsis gibi sistemik enfeksiyonlardan sonra ve Coley toksinleri gibi immünoterapilerden sonra ortaya çıkan grip benzeri bir sendrom olarak adlandırılıyordu. Patojene karşı bağışıklık tepkisinin, çoklu organ işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceğinin ve benzer sitokin fırtınası sendromlarının belirgin bir enfeksiyon olmadan meydana gelebileceğinin kabul edilmesi, immünomodülatörlerin ve sitokin yönelimli terapilerin araştırılmasına yol açtı. Bir sitokin fırtınasının ortadan kaldırılmasına yönelik en eski hedefli tedavilerden biri, 1990'larda idiyopatik çok merkezli Castleman hastalığının tedavisi için geliştirilen anti-IL-6 reseptörü monoklonal antikor tosilizumab idi. Sepsis, primer ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), otoinflamatuvar bozukluklar ve koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) gibi bir dizi başka bozukluk sitokin fırtınasının nedenleri olarak tanımlanmış ve bu hastalıklarda immün yönelimli tedaviler hedeflenmiştir.

CS'de yer alan mediatörlerin çoğu, pleiotropik etkileri ve biyolojik aktivitelerinde genellikle birbirine bağımlı olmaları nedeniyle son derece karmaşık bir dinamik etki ortaya çıkarır[110]. Mediatörlerin etkileşimi ve onlar tarafından tetiklenen sinyal yolları ne doğrusal ne de tek tiptir.

2.2.2. Sitokin Fırtınasında Klinik ve Laboratuvar

CS ve ortaya çıkan sistemik yanıt, çok geç teşhis edilir ve yetersiz tedavi edilirse, klinik tablo spesifik olmayan fiziksel semptomlardan çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir [7] (Şekil 4). Klinik olarak çoğu hastada, CS'nin başlangıcında ateş gelişir ve ciddi seyirlerde yüksek ateşe ilerleyebilir. Erken evredeki diğer yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, ishal, yorgunluk, kızarıklık, artraljiler, miyaljiler, nöropsikiyatrik değişiklikler sayılabilir. Bu semptomlar doğrudan sitokin kaynaklı doku hasarına veya akut faz fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir veya immün hücre aracılı tepkilerden kaynaklanabilir. Vakalar, vasküler oklüzyon veya masif kanamalar, dispne, hipoksemi, hipotansiyon, hemostatik dengesizlik, vazodilatör şok ve ölümlerle birlikte hızla yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya ilerleyebilir. Birçok hastada mekanik ventilasyon gerektirebilecek hipoksemi ile birlikte ARDS'ye ilerleyebilen öksürük ve takipne gibi solunum semptomları vardır. Hiperinflamasyon, koagülopati ve düşük trombosit sayısının kombinasyonu, sitokin fırtınası olan hastaları spontan kanama açısından yüksek risk altına sokar. Şiddetli sitokin fırtınası vakalarında böbrek yetmezliği, akut karaciğer hasarı veya kolestaz ve strese bağlı veya takotsubo benzeri kardiyomiyopati de gelişebilir. [111]



Şekil 4: Sitokin Fırtınasının Klinik Sunumu

Yükselmiş sitokinlerin ölçümü/tespiti şu anda neredeyse tamamen kan dolaşımıyla ilgilidir. Önde gelen belirteç IL-6'dır, ancak bugün bile bu parametre, tüm merkezlerde ölçülememektedir [112,113]. Ayrıca, asit, bronko-alveoler sıvı, plevral efüzyonlar, lenf ve idrar gibi vücudun farklı bölmelerinde farklı sitokinlerin hem bileşiminin hem de miktarının önemli ölçüde değiştiğine dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, bu bölmelere rutin olarak erişilemez ve kan konsantrasyonları "buzdağının görünen kısmını" temsil edebilir[114,115].

Sitokin fırtınasında laboratuvar bulguları değişkendir ve altta yatan nedenden etkilenir. CRP gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçleri evrensel olarak yüksektir ve ciddiyetle ilişkilidir [7]. Birçok hastada hipertrigliseridemi, lökositoz, lökopeni, anemi, trombositopeni gibi çeşitli kan sayımı anormallikleri, yüksek ferritin ve yüksek D-dimer seviyeleri vardır. Solunum değerlendirmesi için arteriyel kan gazı ölçümü yapılmalıdır.

Sitokin düzeylerinin takibi hastalığın gidişatı konusunda yardımcı olabilir. IFN- γ , IL-6, IL-10 ve IL-2 gibi serum inflamatuvar sitokin seviyelerinde belirgin yükselmeler genellikle olur. CAR - T hücre tedavisinin neden olduğu sitokin fırtınası ve diğer bazı sitokin fırtınası bozukluklarında yüksek oranda yükselmiş serum IL-6 seviyeleri bulunur[116].

Altta yatan nedenlere ve terapötik önlemlere bağlı olarak, CS vakaları hem başlangıç hem de süre açısından birbirinden farklıdır[117].

Klinik bir bakış açısından, aşırı sitokin salınımının mümkün olan en erken tespiti, terapötik kararlarla ve nihayetinde prognoz ve sonuçla ilişkili olabileceğinden son derece önemlidir[8].

Pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonları arasında bir bağımlılık vardır. Eksprese edilen proinflamatuvar yanıt ne kadar şiddetli olursa, anti-inflamatuvar seviyeleri o kadar yüksek olacaktır ve bu da belirgin bir immüsupresyona yol açacaktır.

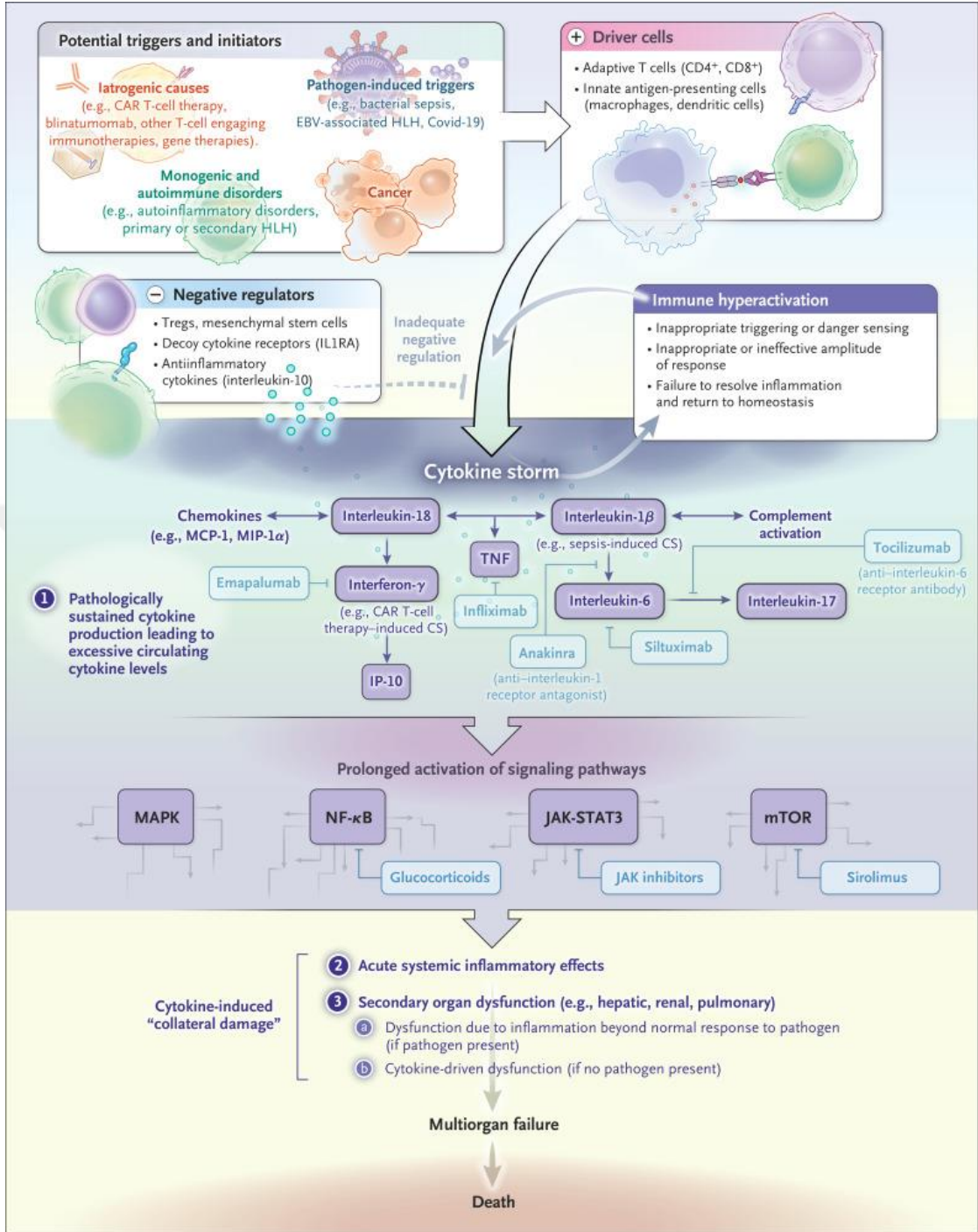
Sitokin fırtınasının altında yatan bozukluğu belirlemek zor olabilir. Sitokin fırtınası bir dışlama tanısı değildir ve birçok bozukluğu kapsayabilir. Örneğin hastalarda hem sepsis hem de sitokin fırtınası olabilir.

2.2.3. Sitokin Fırtınasının Patofizyolojisi

İnflamasyon, bağışıklık tepkilerini aktive ederek yaralanmaları çözmek için gelişen bir dizi biyolojik mekanizmayı içerir. Bağışıklık sisteminin uyarını tanınması, yanıt vermesi ve ardından homeostaz durumuna geri dönmesi beklenir. Bu yanıt, yeterli sitokin üretimi ile aşırı sitokin bolluğunun klinik olarak önemli yan hasara neden olduğu hiperinflamatuvar yanıtta kaçınma arasında bir denge gerektirir. Sitokinler, efektör hücrelerin koordinasyonunda ve bağışıklık tepkisini yönlendiren, güçlendiren ve çözen düzenleyici sinyalleri sağlamada önemli bir rol oynar. Sitokinlerin kısa yarı ömürleri vardır, bu da normalde lenfoid doku ve inflamasyon bölgeleri dışında etki göstermelerini engeller. Tipik olarak patolojik olarak kabul edilse de, bazı inflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyelerin yükselmesine yol açan sürekli sitokin üretimi gerekli olabilir. Artan seviyelerde,

sitokinler sistemik etkilere sahip olabilir ve hayati organ sistemlerinde ikincil hasara neden olabilir.

Düzensiz bir inflamatuvar yanıtın birkaç nedeni olabilir; sepsis bağlamında aşırı yüksek patojen yükü, bir patojenin varlığı olmadan bağışıklık sisteminin yetersiz algılanması veya tetiklenmesi (Castleman hastalığında olduğu gibi) veya genetik nedenli uygunsuz inflamasyon aktivasyonu[118–120]. Diğer örnekler ise, bağışıklık sisteminin başlangıçta yeterli bir bağışıklık tepkisini sonlandıramaması ve başlangıca dönmesi (örneğin, birincil HLH) veya kontrolsüz enfeksiyon (örn., Sitomegalovirüs, Epstein Barr Virus veya Influenza) ve kalıcı bağışıklık aktivasyonu (örneğin, makrofaj aktivasyon sendromu) olan durumlardır [121]. Bu sendromlarda ortak olan, genellikle inflamatuvar yanıtın hiperaktivasyonunu önleyen negatif geri besleme kontrolünün olmaması veya başarısızlığıdır. Proinflamatuvar faktörlerin aşırı salınımı, sonuçta sistemik hasara ve hatta çoklu organ yetmezliğine yol açar. Düzenleyici hücre tipleri, IL1 reseptör antagonisti (IL1RA) gibi proinflamatuvar sitokinler için tuzak reseptörler ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler, inflamatuvar hücre popülasyonlarını antagonize etmek ve immün hiperaktiviteyi önlemek için önemlidir. (Şekil 5)

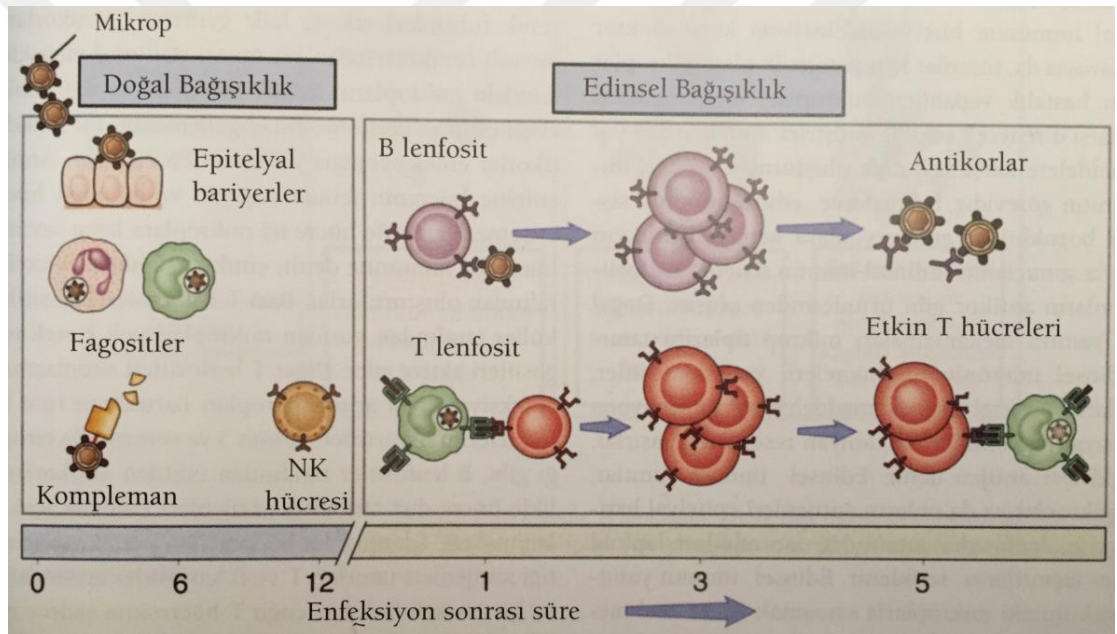


Şekil 5: Sitokin Fırtınasının Patofizyolojik Özellikleri

2.2.4. Sitokin Fırtınasında Yer Alan Hücre Tipleri ve Sitokinler

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri, patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Nötrofiller, monositler ve makrofajlar doğal bağışıklıktan primer sorumlu hücrelerdir (Şekil 6), patojenleri tanıır ve fagositoz yoluyla patojenleri ve hücreleri yutar. Dendritik hücreler, gamma/delta T hücreleri ve NK hücreleri gibi birçok doğuştan gelen bağışıklık hücresi vardır[122]. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerini aktive eden sitokinler üreterek çok çeşitli antijeni tanımak ve bunlara yanıt vermek için reseptörlerini kullanır.

Sitokin fırtınasının patogenezinde en sık yer alan doğal hücreler arasında nötrofiller, makrofajlar ve NK hücreleri bulunur.



Şekil 6: İmmuniteden sorumlu hücreler

Nötrofiller güçlü fagositoz yetenekleri ile inflamasyonun en önemli hücreleridir. Nötrofillerin yüzeylerinde MHC II (majör doku uygunluk kompleksi) bulunmadığından fagositozda çok etkin olsalar da sitokin salınımı ve antijen sunumunda görev almazlar.

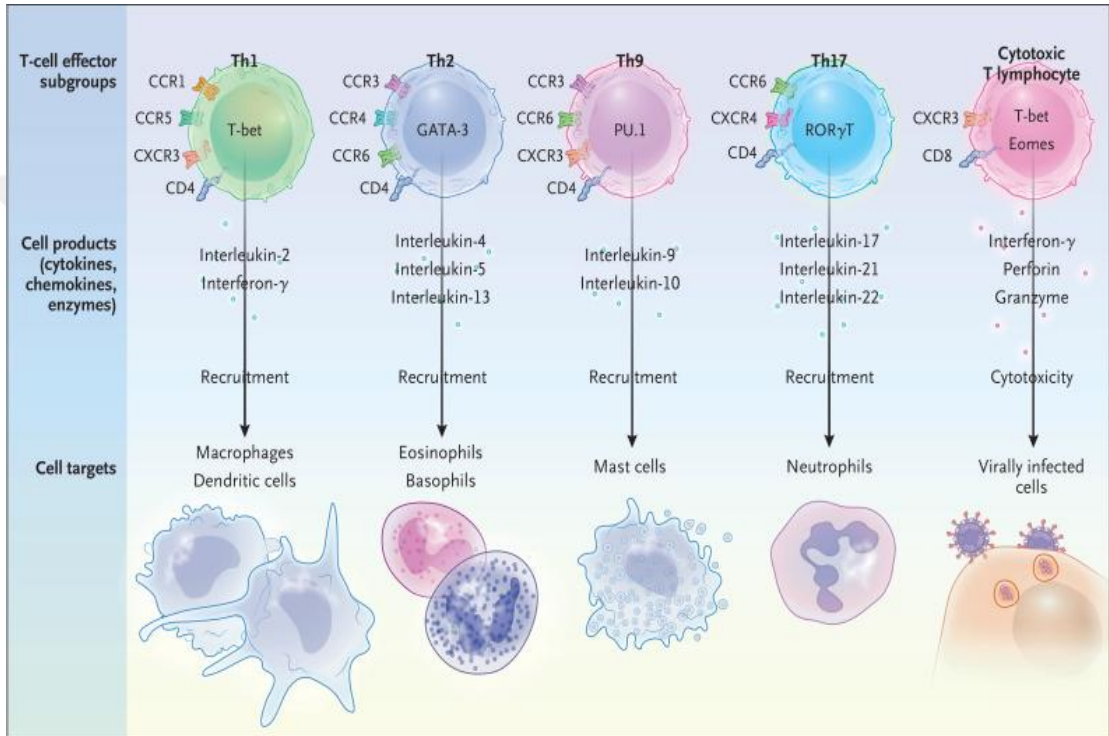
Genellikle dolaşımdaki monositlerden türetilen dokuda yerleşik hücreler olan makrofajların temel işlevleri arasında fagositoz, antijen sunma ve sitokin salgısı sayılabilir. Makrofajlar fagosite ettikleri yapılara ait antijenleri MHC II molekülüyle beraber CD 4 T lenfositlere (yardımcı T hücreler = TH) sunabilirler. Aktive

makrofajlar, IL 1 ve IL 6 sentezi ile akut faz yanıtına ve ateş yükselmesine neden olur. IFN – γ ve TNF makrofajların aktive olmasına neden olur. Birçok sitokin fırtınası formunda, makrofajlar aktive olur ve aşırı miktarda sitokin salgılar, sonuçta organ yetmezliğine yol açabilecek ciddi doku hasarı gelişir. Sitokin fırtınası olan hastalardan alınan kemik iliği biyopsi örneklerinde hemofagositik makrofajlar sıklıkla gözlenir[123].

NK hücreleri; doğal bağışıklıktan sorumlu, iri tanecikli lenfosit görünümündedir. NK hücreleri, perforin ve granzimlerle direkt sitotoksik etkiye sahiptir, ayrıca antikora bağımlı hücrel sitotoksitede en etkin rol alan hücrelerdir. Sitolitik fonksiyonu, bazı sitokin fırtınası formlarında azalır, bu da uzun süreli antijenik stimülasyona ve inflamasyonu çözmede zorluğa yol açabilir[124]. Fazla IL-6, perforin ve granzim üretimini düşürerek NK hücre fonksiyonundaki bozulmaya aracılık edebilir.

Kazanılmış bağışıklık sistemi, B ve T lenfositlerden oluşur. T lenfositler, potansiyel olarak sitokin fırtınasında yer alan farklı efektör hücre fonksiyonlarına sahip bir dizi alt kümeye farklılaşır (Şekil 7); Yardımcı T (Th) hücreleri (CD 4 T lenfositleri) ve sitotoksik T lenfositler (CTL'ler) (CD 8 T lenfositler). Th1 hücreleri IL-2 üreterek CD8 T lenfositlerin CTL'ye dönüşümünü sağlar ve IFN – γ üreterek makrofajların, NK hücrelerin ve nötrofillerin fagositozuna aracılık eder. Sitokin fırtınasında abartılı IFN – γ üretimi olur ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları indüklenir. Kısacası Th1 hücreleri, hücrel immüniteden sorumludur. Th 2 hücreleri ise IL-4 üreterek B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlar ve plazma hücrelerinin antikor sentezine aracılık eder. Kısacası humoral immüniteden sorumludur. Th2 hücrelerinin ayrıca; IL-5 üreterek eozinofil gelişimi, IL-6 üreterek akut faz protein salınımı, IL-10 ve Transform Edici Büyüme Faktörü (TGF) - β üreterek makrofaj aktivasyonu inhibisyonu gibi görevleri vardır. Tip 9 yardımcı T (Th9) hücreleri mast hücrelerini ve tip 17 yardımcı T (Th17) hücreleri ise nötrofilleri toplar[125]. Abartılı bir Th1 tipi inflamatuvar yanıt sıklıkla sitokin fırtınası sırasında ortaya çıkar [126]. CAR T-hücreleri ve anti-CD28 antikor tedavisi (aşırı T-hücreleri aktivasyonunu içeren sitokin fırtınasının iyatrojenik nedenleri) aktive edilmiş T hücrelerinin sitokin fırtınasını başlatmasına neden olur. HLH'nin fare modellerinden ve sitokin fırtınası olan hastalardan elde edilen veriler, CTL'lerin etkili bir şekilde

öldürememesinin, T hücrelerinin uzun süreli aktivasyonuna yol açarak, bir inflamatuvar doku hasarı dizisini tetiklediğini göstermektedir [127–129]. Th17 hücreleri, konak savunmasında, özellikle antifungal korumada önemli bir role sahiptir ve anormal Th17 hücre fonksiyonu otoimmüniteye yol açabilir [130]. Deneysel bir makrofaj aktivasyon sendromu modeli (bir ikincil HLH formu); Th17 hücrelerinin, IFN- γ 'dan bağımsız bir sitokin fırtınasının tetikleyicisi olabileceğine dair kanıt sağlar [131].



Şekil 7: Sitokin Fırtınasında Yer Alan T-Hücre Alt Grupları

B hücreleri genellikle sitokin fırtınasının patogenezi ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, insan herpes virüsü 8 (HHV-8) (Kaposi sarkoma herpes virüsü olarak da bilinir) kaynaklı Castleman hastalığı gibi bazı sitokin fırtınası bozukluklarında IL-6 artışından germinal merkezlerdeki blastik B hücrelerinin sorumlu olması, B hücrelerinin sitokin fırtınasını başlatma veya yayma yeteneğine sahip olduğunu düşündürür [132].

Sitokinler, hücreler arası sinyalleşme ve iletişim amacıyla hücreler tarafından salgılanan çeşitli küçük protein gruplarıdır. Spesifik sitokinler, otokrin, parakrin ve/veya endokrin aktiviteye sahiptir ve hedef hücreye bağlı olarak çeşitli tepkiler ortaya çıkarabilir. Sitokinlerin birçok işlevi arasında; hücre proliferasyonu ve

farklılaşmasının kontrolü, anjiyogenez, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi yer alır (Tablo 5). IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF ve IL-18, sitokin fırtınasında sıklıkla yüksek seviyelere sahip olan ve immünopatolojik rollere sahip olduğu düşünülen anahtar sitokinlerdir. Sitokin yükselmelerinin paterni, mikrobiyom, genetik özellikler ve altta yatan bozukluklar gibi faktörler temelinde değişir [133].

IL-1 esas olarak makrofajlar tarafından üretilir. Ön hipotalamusta lokal prostaglandin salınımını artırır. Endojen pirojen olarak rol oynar. İştahsızlık ve ağrı duyusunu azaltma fonksiyonu vardır. Çok farklı hücreleri etkileyebilir. TH - 1 'i uyararak onların IL-2 üretimini kamçılar ve farklılaşmasını sağlar.

IL-2 esas olarak yardımcı T hücreleri 1 tarafından sentezlenir ve hem yardımcı hem sitotoksik T lenfositlerini üreme yönünden uyarır. B lenfosit uyarısında sinerjik etki (IL-4 ile) gerçekleştirir. Hem otokrin hem parakrin etkili tek sitokindir.

IL-4 yardımcı T hücreleri 2 tarafından sentezlenir. B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve böylece antikor üretimini sağlar. Özellikle immunoglobulin (Ig) E ve Ig G artışını uyarır.

IL-5 yardımcı T hücreleri 2 tarafından sentezlenir. B lenfosit farklılaşmasını uyararak özellikle Ig G artışını uyarır. Ig A yapımını artırır. Eozinofil üretim ve etkinleşmesinde rolü vardır.

IFN- γ , birincil olarak aktive edilmiş T hücreleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır ve güçlü bir makrofaj aktivatörüdür. Klinik olarak, IFN- γ ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluğa neden olur [134]. IFN- γ ' yı bağlayan monoklonal bir antikor olan emapalumab, yakın zamanda primer HLH'li hastalarda sitokin fırtınasının tedavisi için onaylanmıştır [135]. Bu ajan, makrofaj aktivasyon sendromu veya CAR T-hücreleri ile ilişkili sitokin fırtınası gibi diğer sitokin fırtınası bozukluklarında da yararlı olabilir.

Sitokin fırtınasının klinik bir özelliği olan ateş, farklı mekanizmalar yoluyla IL-1, IL-6 veya TNF tarafından ortaya çıkarılabilir. IL-1-RA olan anakinra, bazı sitokin fırtınası formlarının tedavisi için tek bir ajan olarak ve diğer ajanlarla kombinasyon halinde etkilidir [136].

İnflamatuvar yanıtın ve sitokin fırtınasının patofizyolojik özelliklerinin önemli bir aracısı olan IL-6 seviyeleri, altta yatan çeşitli immünopatolojik bozukluklarda [4,5] ve sitokin fırtınasının fare modellerinde oldukça yüksektir [6]. Hem IL-6 reseptörüne (IL-6R) yönelik bir monoklonal antikor olan tosilizumabın hem de IL-6'yı doğrudan nötralize eden siltuksimabın; HLH, idiyopatik çok merkezli Castleman hastalığı ve CAR T hücresi kaynaklı sitokin fırtınası dahil olmak üzere bir dizi sitokin fırtınası bozukluğunda etkili olduğu gösterilmiştir [137]. IL-6, TH ve makrofajlardan salgılanır. Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliği vardır. B lenfosit farklılaşmasını Ig G yapımı yönünde uyarır. Ateş, vasküler hiperpermeabilite/sızıntı, hipotansiyon ve pulmoner disfonksiyona neden olurken akut faz yanıtı proteinlerinin sentezini de uyarır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun göstergesi olarak kullanılabilir [137]

TNF esas olarak makrofajlar tarafından sentezlenir. Proinflamatuvar sitokinler içinde en erken salgılanan ve konakçı cevabındaki en güçlü mediatördür. TNF, ateşi indüklemenin, sistemik inflamasyonu arttırmanın ve IL-6 gibi antimikrobiyal tepkileri aktive etmenin yanı sıra, hücrel apoptozu indükleyebilir ve bağışıklığı düzenleyebilir. Düşük miktarda iken nötrofilleri etkin hale getirerek bunların endotele yapışmasını kolaylaştırır, fagositlerin öldürme kapasitesini de arttırır. Yüksek miktarlara ulaştığında sepsis, septik şok kliniği gelişimine neden olur. Deney hayvanlarında tümör üzerinde öldürücü etkisi belirlenmiştir.

IL-18, son zamanlarda sitokin fırtınası bozuklukları ile ilişkilendirilen IL-1 ailesinin bir üyesidir. Makrofajlar ve dendritik hücreler, birçok proinflamatuvar etkiye sahip olan biyoaktif IL-18'in birincil kaynaklarıdır. En önemli özelliği; IL-12 veya IL-15 varlığında sinerjik etki ile NK hücrelerinden ve aktive edilmiş T hücrelerinden IFN- γ salınımını indüklemesidir. IL-18 reseptörü, NK hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilir ve çoğu T hücresinde aktivasyon üzerine indüklenir. IL-1 β ve IL-18 ayrıca makrofajlardan IL-6 salgılanmasının güçlü indükleyicileridir [138]. Makrofaj aktivasyon sendromuna bağlı sitokin fırtınası olan hastalarda serumda yüksek düzeyde IL-18 bulunur [139] ve IL-18; hiperferritinemi, yüksek aminotransferaz seviyeleri ve hastalık alevlenmesi ile ilişkili bir şiddet biyobelirteçtir [140].

IL-10, TH 2 tarafından sentezlenir. IFN – γ üretimini kısıtlayarak TH - 1 gelişimini inhibe eder. Birçok enfeksiyon sırasında IFN – γ üretimine IL-10 yanıtı eşlik eder ve olası hücre yıkımını engellemeye yardımcı olur. İmmuntolerans gelişmesinden sorumlu tutulmuştur.

Makrofaj ve monositleri etkileyen, makrofaj ve nötrofilleri belirli bir bölgeye çeken sitokinlere kemokin adı verilir. Bu maddeler başlıca endotel hücreleri ve yerleşik makrofajlar tarafından olmak üzere çok sayıda hücre tarafından sentezlenir. Yaklaşık 50 farklı kemokin tanımlanmıştır. Bunlar alfa ve beta kemokinler olarak iki farklı yapıda bulunur. Alfa kemokinler etkinleşmiş mononükleer hücrelerden salgılanır, en iyi bilinen üyesi IL-8'dir ve nötrofilleri çeker. Beta kemokinler etkinleşmiş T-lenfositleri tarafından üretilir ve monosit – makrofajları çekerek etkili olur. RANTE, MCAF önemli beta kemokin örnekleridir. Kompleman 5a proteini (C5a) de bir kemokin olup nötrofilleri çekerek inflamasyon alanında polimorfonükleer lökositleri çoğaltmayı sağlar.

Tablo 5: Başlıca sitokin türleri ve etkileri

Tip	Hareketler
interferonlar	Doğal bağışıklığın düzenlenmesi, antiviral özelliklerin aktivasyonu, antiproliferatif etkiler
İnterlökinler	Lökositlerin büyümesi ve farklılaşması; birçoğu proinflamatuardır
kemokinler	Kemotaksis kontrolü, lökosit alımı; birçoğu proinflamatuardır
Koloni uyarıcı faktörler	Hematopoitik progenitor hücre çoğalması ve farklılaşmasının uyarılması
Tümör nekroz faktörü	Proinflamatuvar, sitotoksik T lenfositleri aktive eder

2.2.5. Sitokin Fırtınasının Görüldüğü Bazı Klinik Tablolar

İyatrojenik sitokin fırtınası: CD19+ lenfoma hücrelerini tanımak ve ortadan kaldırmak için tasarlanan CAR T hücrelerinin infüzyonu, IFN- γ ve IL-6'nın suprafizyolojik seviyeleri ile sitokin fırtınasını indükleyebilir [141]. Yüksek oranda aktive olan CAR T hücreleri, açıkça sitokin fırtınasının başlatıcılarıdır. Sitokin fırtınasının ek iyatrojenik nedenleri arasında rituximab [142], gen terapileri, immün kontrol noktası inhibitörleri, kardiyak baypas cerrahisi [143], allojenik kök hücre transplantasyonu ve ayrıca stafilokokal enterotoksin B ve Francisella tularensis gibi biyoterörizm ajanları bulunur.

Patojen kaynaklı sitokin fırtınası: sitokin fırtınası ayrıca enfeksiyonlardan da kaynaklanabilir. Enfeksiyonlar büyük olasılıkla sitokin fırtınasının en yaygın tetikleyicisidir. Sepsise neden olan yayılmış bakteriyel enfeksiyonlar; ateşe, hücre ölümüne, koagülopatilere ve çoklu organ işlev bozukluğuna yol açabilen birçok sitokinin üretimini indükler. Patojeni temizlemeye çalışırken immunitenin neden olduğu hasar, patojenin kendisinden daha mortal olabilir. Streptococcus türleri ve Staphylococcus aureus dahil olmak üzere bazı bakteriler; T hücrelerinin poliklonal aktivasyonuna, sitokin üretimine ve toksik şok sendromuna yol açan MHC ve T-hücresi reseptörlerini çapraz bağlayan süper antijenler üretebilir. Süper antijenler en güçlü T hücresi mitojenleridir. Yüksek düzeyde kontrolsüz bir şekilde T hücrelerini uyurarak ateş, şok veya ölümle sonuçlanan klinik tablolara neden olur.

Sepsis ile ilişkili sitokin fırtınasında, hangi immün hücre tiplerinin ve sitokinlerin patolojik hiperinflamasyonu ilerletmekten sorumlu olabileceği açık değildir. Antibiyotikler tedavinin temelidir.

Yaygın viral enfeksiyonlar ayrıca derin sitokin fırtınasına neden olabilir. Mikroplara karşı hiperinflamatuar yanıtları olan hastalarda genellikle; patojen tespitinde, efektör ve düzenleyici mekanizmalarda veya inflamasyonun çözülmesinde kusurlar vardır. Örneğin, enfeksiyonların ve inflamasyonun çözülmesi için kritik olan fonksiyonel performanstan yoksun hastalarda CD8+ T hücre sitotoksik etkinliği azalmış, makrofajların IFN- γ ve TNF üretimi uzamıştır ve bu tür hastalar Epstein Barr Virus veya Sitomegalovirüs ile enfekte olduklarında HLH ile ilişkili sitokin fırtınası gelişir[144]. Ayrıca, 2009'daki İnfluenza A virüsü (H1N1) (domuz gribi) pandemisi sırasında koagülopatiler ve hemofagositozdan ölen kişilerden alınan verilerin retrospektif analizleri, daha önce HLH ile ilişkili sitokin fırtınası ile ilişkilendirilen germ hattı mutasyonlarını ortaya çıkardı[133]. Böylece patojen, genetik yatkınlığı olan hastalarda sitokin fırtınasını başlatır ve T-hücresi aktivasyonunu yayar.

Sitokin fırtınasının başka bir patojenle indüklenen şekli, HHV-8 ile ilişkili çok merkezli Castleman hastalığıdır. Bu hastalıkta, kontrolsüz HHV-8 enfeksiyonu, plazmablastlardan tarafından IL-6 üretimini sağlayarak sitokin fırtınasına yol açar[145]. HHV-8 ile ilişkili multisentrik Castleman hastalığı olan hastalar, insan

immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu veya genetik yatkınlığın bir sonucu olarak immün yetmezliğe sahiptir. Bu da genel popülasyonda, tipik olarak asemptomatik bir enfeksiyon olan HHV-8 enfeksiyonunu kontrol etmeyi zorlaştırır[146]. Herpes simpleks virüsü gibi diğer herpes virüsleri ve Avian Influenza Virüsü (H5N1) (kuş gribi) gibi diğer grip virüsleri dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan sitokin fırtınasını tetikleyebilir.

Viral enfeksiyonlu hastalarda hedefe yönelik tedavi, daha az antiviral ajan bulunduğundan bakteriyel enfeksiyonlu hastaların tedavisine göre daha zordur.

Monojenik veya otoimmün sitokin fırtınası: Nadir durumlarda, bir patojen, monogenik bozukluğu olan hastalarda sitokin fırtınasını tetikler. Primer HLH'li hastalarda, granül aracılı sitotoksitedeki çeşitli otozomal resesif monogenik anormallikler, sitokin fırtınasına yol açar. Sekonder HLH'li hastalarda; viral, otoimmün veya neoplastik bozukluklar sitokin fırtınasını tetikler ve bu tür hastalarda sıklıkla primer HLH'de değiştirilmiş olan aynı genlerde heterozigot polimorfizmler bulunur[147,148].

Otoinflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon veya otoimmünite belirtileri olmaksızın provoke edilmemiş inflamasyon ve sitokin fırtınası ile karakterizedir. Etkilenen hastalar, doğuştan gelen bağışıklık sistemini düzenleyen genlerde ve inflamasyonun aktivasyonunda germ hattı mutasyonlarına sahiptir. Bu hastalıklar; Ailesel Akdeniz Ateşi, TNF Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom, Hiperimmünoglobulinemi D ile Periyodik Ateş Sendromu, Ailesel Soğuk Algınlığı Otoinflamatuvar Sendromu, Muckle-Wells Sendromu, Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık, Adenozin Deaminaz 2 Eksikliği, X'e Bağlı Lenfoproliferatif Tip 2 Bozukluk, Takenouchi-Kosaki Sendromu ve Wiskott-Aldrich Sendromudur. Bu rahatsızlıkları olan hastaların hepsinde periyodik ateş görülmesine rağmen sadece bir kısmında CS görülür.

İdiyopatik çok merkezli Castleman hastalığı, HHV-8 ile ilişkili çok merkezli Castleman hastalığına benzer başka bir sitokin fırtınası bozukluğudur, ancak nedeni bilinmemektedir. Trombositopeni, anazarka tipi ödem, ateş, retikülin fibrozu ve organomegali (TAFRO) alt tipi olan hastalar en şiddetli sitokin fırtınasına sahip olma

eğilimindedir [149]. Nedeni bilinmemekle birlikte, IL-6 hastaların büyük bir kısmında patogenezin itici gücüdür.

COVID-19 ilişkili sitokin fırtınası: SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19; hafif yorgunluktan hayatı tehdit eden pnömoniye, sitokin fırtınasına ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen heterojen semptomlarla karakterizedir. SARS hastalarında da sitokin fırtınası rapor edildi ve kötü sonuçlarla ilişkilendirildi[150]. COVID-19'daki akciğer hasarı ve çoklu organ yetmezliği mekanizmaları hala araştırılıyor olsa da, etkilenen hastalarda özellikle en ağır hastalarda, hemofagositoz ve yüksek sitokin düzeylerinin yanı sıra immünosupresan ajanların yararlı etkilerine dair [151] rapor, sitokin fırtınasının COVID-19'un patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [152,153].

COVID-19 ile ilişkili CS olan hastalarda yükselen serum sitokin seviyeleri arasında IL-1 β , IL-6, IP-10, TNF, IFN- γ , makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 α ve 1 β ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) yer alır [154,155]. Daha yüksek IL-6 seviyeleri, daha kısa hayatta kalma ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [156].

2.2.6. Sitokin Fırtınasında Genel Tedavi Yaklaşımları

Sitokin fırtınası için genel tedavi stratejisi; kritik organ fonksiyonunu sürdürmeye yönelik destekleyici bakımı, altta yatan hastalığın kontrolünü ve anormal bağışıklık sistemi aktivasyonu için tetikleyicilerin ortadan kaldırılmasını ve aktifleştirilmiş bağışıklık sisteminin hasarını sınırlamak için gereken immünomodülasyonu içerir. Bir dizi ilaç, sitokin fırtınası şemsiyesi altındaki çoklu bozukluklarda etkilidir. Sitokin fırtınasını başlatan ve ilerleten mekanizmaların anlaşılmasında çok ilerleme kaydedilmiştir. Hayvan modellerinden elde edilen veriler; insanlarda yeni sitokin bloke etme stratejilerinin geliştirilmesi ve uygulanması konusunda bilgi vermiş ve mevcut ilaçların sitokin fırtınasının tedavisinde kullanılmasını başlatmıştır. Gözlemsel ve girişimsel çalışmalar; bu tedavilerin hangi popülasyonlarda ve hastalıkların hangi evresinde en etkili olacağını daha kesin olarak tanımlamamıza izin verecektir [157]. Örneğin; Sistemik juvenil idiyopatik artrit hastalarını içeren bir çalışma, mevcut terapötik yaklaşımlara işaret

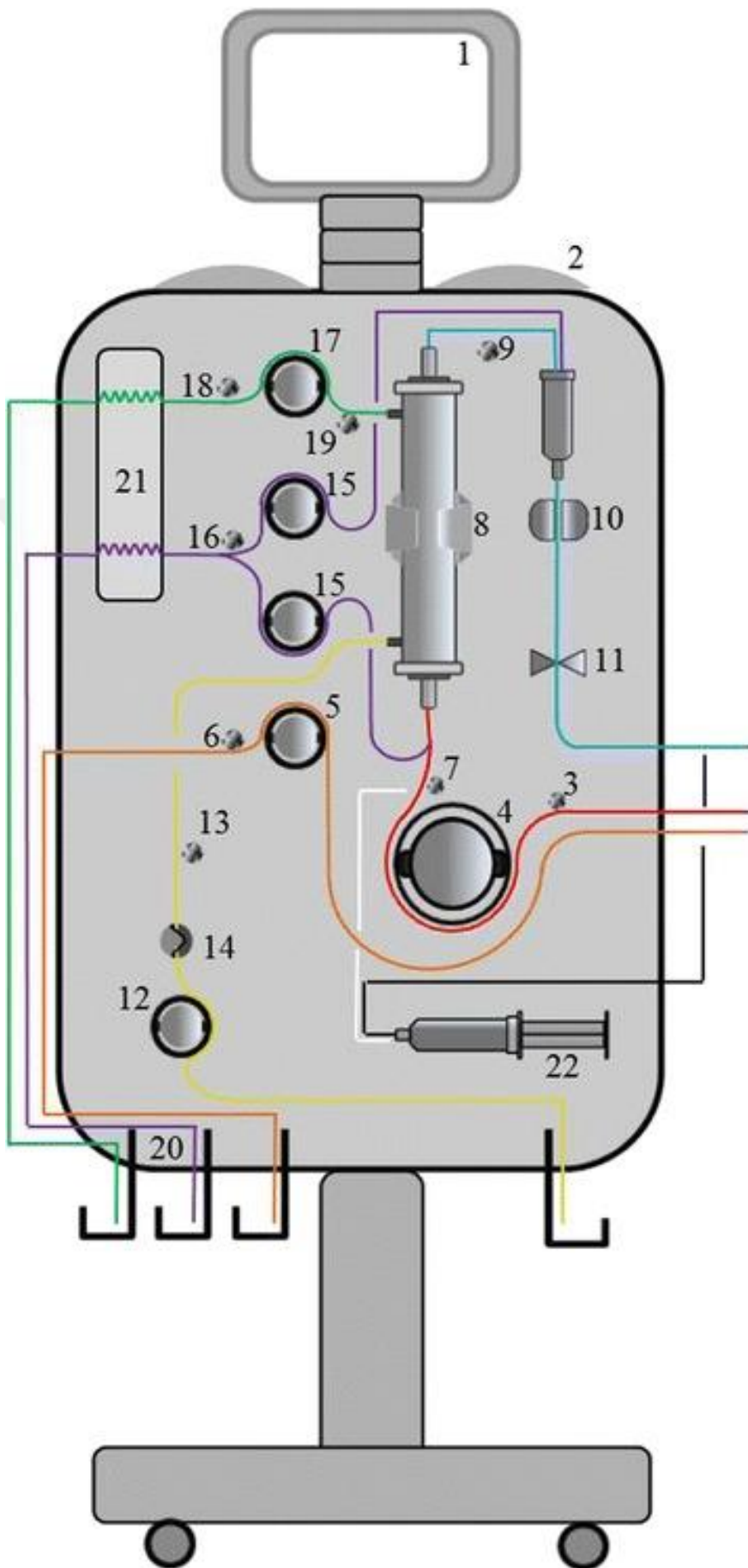
ederek, IL-6 ve IL-18'in baskın olduğu sitokin profillerine sahip hasta alt gruplarını ortaya çıkardı[158].

Sitokin fırtınasını yönetmede çeşitli faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir. Dolaşımında seviyesi yükselen belirli bir sitokinin mevcut bir ajanla (anti-IL-6, anti-TNF, anti-IFN- γ veya anti-IL-1 β antikoru) nötralizasyonu her zaman etkili olmaz ve bir sitokini bloke eder. Düşük veya normal dolaşım düzeyine sahip sitokin, hiperinflamatuvar devrenin anahtar bir bileşeniye veya düzeyi potansiyel olarak yükselmişse spesifik ajan etkili olabilir.

2.3. EKSTRAKORPOREAL SİTOKİN UZAKLAŞTIRMA TEKNİKLERİ

2.3.1. Ekstrakorporeal Cihaz ve Donanım Özellikleri

Yoğun bakım ünitesindeki kritik hastaların tedavisinde yaygın olarak sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) kullanılmaktadır. SRRT donanımı, makine ve tüm özel tek kullanımlık malzemelerden oluşur. Makinenin ve ana bileşenlerinin (Şekil 8) terminolojisi ve işlevleri hakkında bilgi sahibi olmak, yalnızca hemşireler ve teknisyenler için değil aynı zamanda klinisyenler için de son derece önemlidir.



Şekil 8: Standart bir SRRT makinesi [159,160]

1. Ekran: kullanıcının makine ile etkileşime geçtiği monitör.
2. Alarm ışıklı ve sesli göstergeler: görsel ve işitsel alarmlar net ve kapsamlı olmalıdır. Alarm ayarları kesin olarak belirli bir standarda göre kategorize edilmelidir.
3. Giriş basıncı (P_{IN}) sensörü (kan pompasının yukarı akışı): hastanın damar yolu ile kan pompası arasındaki kan giriş hattındaki negatif basıncı izler.
4. Kan pompası: ekstrakorporeal devre boyunca kan akış hızını kontrol eden pompa.
5. Ön kan pompası: kan pompasından önce kan giriş hattına solüsyonların, özellikle de bölgesel antikoagülanların (örn. sitrat) akış hızını kontrol eden pompa.
6. Ön kan pompası basınç sensörü: ön kan pompasından önceki basıncı izler.
7. Ön filtre basıncı (P_{PRE}) sensörü (kan pompasının çıkışı): kan pompası ile filtre arasındaki kan akış hattında bulunan bu sensör, pozitif basıncı izler ve transmembran basıncının (TMP) ve filtredeki basınç düşüşünün (P_{DROP}) hesaplanmasını sağlar.
8. Filtre tutucu: filtreyi veya tüm filtre devre kitini makinede tutar.
9. Çıkış basıncı (P_{OUT}) sensörü: filtre ile hastanın vasküler erişimi arasındaki pozitif basıncı izler. Bu sensör, filtredeki TMP ve basınç düşüşünü hesaplamak için kullanılır.
10. Kabarcık dedektörü: kan çıkış hattında havanın varlığını algılayan bir transdüser.
11. Güvenli çıkış elektro klemp: kan çıkış hattının tıkanmasını sağlayan bir mekanizma.
12. Atık/ultrafiltrat pompası: filtreden toplam sıvı çıkarma oranını kontrol eden pompa.
13. Atık/ultrafiltrat basıncı (P_{EFF}) sensörü: filtrenin atık bölmesindeki basıncı izler. Bu sensör atık su pompasının önüne yerleştirilmiştir ve TMP'nin hesaplanmasına izin verir.
14. Kan sızıntısı detektörü (BLD): çıkış hattı boyunca yerleştirilir, filtrenin kan bölmesinden istenmeyen kan sızıntılarını tespit eder.

15. Değişirme/infüzyon pompası: kan giriş hattına (ön seyreltme, genellikle kan pompası ile filtre arasında) ve/veya kan çıkış hattına yedek sıvı akış hızını kontrol eden pompa
16. Ön değişirme pompası basınç sensörü: yedek pompadan önceki negatif basıncı izler.
17. Diyalizat pompası: filtreye diyalizat akış hızını kontrol eden pompa.
18. Ön diyalizat pompası basınç sensörü: diyalizat pompasından önceki negatif basıncı izler.
19. Diyalizat sonrası pompa basıncı (P_{Di}) sensörü: filtreye bağlanmadan önce diyalizat hattındaki basıncı izler. TMP'nin daha iyi tahmin edilmesini sağlar.
20. Sıvı kontrol sistemi: tedavi sırasında SRRT makinesi tarafından değiştirilen sıvılarla ilgili sıvı dengesinin doğrudan izlenmesini sağlar.
21. Isıtıcı: diyalizat/yedek sıvıları veya ekstrakorporeal devrenin kan çıkış hattından akan kanı ısıtır.
22. Antikoagülan pompası: antikoagülanları kan dolaşımına verir. Seçilen antikoagülasyon yöntemine bağlı olarak, bu pompa tek bir ünite (sistemik antikoagülasyon, örn., heparin) olabilir veya birden fazla pompa içeren daha karmaşık bir infüzyon sisteminin parçası olabilir.

2.3.2. Ekstrakorporeal Tedavi Prosedürleri ve Aşamaları

SRRT makinesi tarafından gerçekleştirilen farklı prosedürler şunları içerir:

- **Reçete aşaması:** Bu aşama, reçeteyi yazan klinisyenin gerekli modalite ve ilgili operasyonel parametreler hakkındaki kararlarından oluşur ve reçetenin periyodik olarak yeniden değerlendirilmesini ve/veya değiştirilmesini içerir.
- **Hazırlık aşaması:** Bu aşama, gerekli tek kullanımlık malzemenin toplanması, tek kullanımlık setin tanımlanması ve kontrol edilmesi, setin yüklenmesi (kaset hortumu), filtreye bağlanması, hortumun konumlandırılması ve torbaların asılmasından oluşur.
- **Hazırlama aşaması:** Setin sterilizasyonundan sonra kalan havayı gidermek için hazırlama solüsyonu ekstrakorporeal devreye verilir. Heparin

antikoagölasyon kullanıldığında, genellikle hazırlama solüsyonuna eklenir. Bu aşamada, makine tüm bileşenleri ve sensörleri genel olarak kontrol eder.

- **Hastaya bağlantı:** Bu aşama, ekstrakorporeal hatların hastanın damar yoluna bağlanmasından oluşur.
- **Tedavi aşaması:** Net ultrafiltrasyon ve difüzyon ve/veya konvektif çözünen madde taşıma etkinleştirilir (tüm pompalar çalışır) ve hemadsorbsiyon gerçekleştirilir. Hastanın hayati belirtileri ve devre basınçları tedavi aşaması boyunca izlenmelidir.
- **Özel prosedürler:** Tedavi sırasında, özel prosedürler arasında; diyalizat, replasman sıvısı ve sitrat torbalarının doldurulması (sitrat antikoagölasyon kullanıldığında), şiringaların değiştirilmesi (heparin antikoagölasyon kullanıldığında), vasküler erişimin yeniden konumlandırılması ve geçici olarak bağlantının kesilmesi, resirkülasyon, filtre ve kitin değiştirilmesi yer alır.
- **Kan dönüşü, bağlantısının kesilmesi ve boşaltılması:** Kan hastaya geri verilir. Bu işlem genellikle, akış kan hattına bir salin solüsyonu torbası bağlayarak ve kan pompası çalıştırılarak yapılır. Devre yıkandığında, kan pompası durdurulur, kan çıkış hattı bağlantısı kesilir, hortum ve filtre boşaltılır.

2.3.3. Ekstrakorporeal Devrenin Tek Kullanımlık Bileşenleri

Ekstrakorporeal devrenin tek kullanımlık bileşenleri her makineye özeldir ve genellikle belirli bir tedavi yöntemi için tasarlanır.

Tablo 6: Ekstrakorporeal Devrenin Tek Kullanımlık Malzemeleri ve Bunların Bileşenleri

TÜPLER	
Kan giriş hattı (kırmızı)	<p>Hastanın damar girişini filtreye bağlayan segment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basınç ölçümü için bölüm (yukarı akış kan pompası): akış basıncı sensörüne bağlı kan giriş hattının bölümü • Pompa segment çizgisi: kan pompasının rotoru ile statoru arasına yerleştirilen segment • Kan giriş havası çıkarma bölmesi: kan filtreye girmeden önce hava kabarcıklarının çıkarılmasını sağlar • Basınç ölçümü için bölüm (aşağı akış kan pompası): kan giriş hattının ön filtre basınç sensörüne bağlı bölümü
Kan çıkış hattı (koyu mavi)	<p>Filtreyi hastanın damar girişine bağlayan kısım</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basınç ölçümü için bölüm: kan çıkış hattının çıkış basınç sensörüne bağlı bölümü • Kan çıkış havası çıkarma bölmesi: kan hastaya dönmeden önce hava kabarcıklarının çıkarılmasını sağlar
Ultrafiltrat hattı (sarı)	<p>Atık sıvıların filtreden akışını sağlayan bölüm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pompa segment çizgisi: atık/ultrafiltrat pompasının rotoru ile statoru arasına yerleştirilen segment • Basınç ölçümü için bölüm: atık/ultrafiltrat basınç sensörüne bağlı atık hattının bölümü
Diyalizat hattı (yeşil)	<p>Gelen diyalizatın filtreye akışını sağlayan bölüm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pompa segment çizgisi: diyalizat pompasının rotoru ile statoru arasına yerleştirilen segment • Basınç ölçümü için bölüm (varsa): diyalizat basınç sensörüne bağlı diyalizat hattı bölümü • Isıtıcı hattı: diyalizat hattının ısıtıcı ile temas edecek şekilde yerleştirilmiş bölümü
Değiştirme hattı (mor veya açık mavi)	<p>Replasman sıvısının kan giriş ve/veya kan çıkış hatlarına akışını sağlayan bölüm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pompa segment çizgisi: yedek pompanın rotoru ile statoru arasına yerleştirilen segment • Basınç ölçümü için bölüm (varsa): yedek basınç sensörüne bağlı yedek hattın bölümü • Isıtıcı hattı: yedek hattın ısıtıcı ile temas edecek şekilde yerleştirilmiş bölümü

Kan öncesi çizgi (turuncu)	Belirli sıvıların (esas olarak bölgesel antikoagülanlar) kan pompasından önceki kan giriş hattına akmasına izin veren bölüm <ul style="list-style-type: none"> Pompa segment çizgisi: ön kan pompasının rotoru ile statoru arasına yerleştirilen segment Basınç ölçümü için bölüm (varsa): ön kan basıncı sensörüne bağlı ön kan hattının bölümü
Antikoagülan ve spesifik antagonistler hattı	Antikoagülan/spesifik antagonist torbayı veya pompayı ana kan devresine bağlayan bölümler <ul style="list-style-type: none"> Sitrat çizgisi (turuncu): sitrat infüzyonu için segment (örn. kan öncesi çizgi) Heparin hattı (beyaz): heparin şırınga pompasını kan giriş hattına bağlayan segment Spesifik antagonist hattı (siyah): spesifik antagonist şırınga pompasını kan çıkış hattına bağlayan segment
FİLTRE	
Membranlar (elyaf filtre)	İçi boş ve silindirik şekilli her lif, gözenekli yarı geçirgen yüzeyleri boyunca sıvıların ve çözünenlerin taşınmasına izin verir.
Membran demeti	Gövde içindeki tüm fiber sayısı
Membran kabı	Tek bir membran elyaf demeti içeren plastik kasa <ul style="list-style-type: none"> Kan giriş portu: filtreye giren kanın giriş portu Kan çıkış portu: filtreden çıkan kanın çıkış portu Diyalizat giriş portu: taze diyalizatın giriş portu Ultrafiltrat çıkış portu: atık solüsyonunun çıkış portu
Kapak	Demeti muhafaza içine sabitleyen ve demeti filtrenin her iki ucuna gömen poliüretan bileşen

Filtre; kan veya plazmanın ultrafiltrasyonunu, konveksiyon ve/veya difüzyon yoluyla etkili bir şekilde saflaştırılmasını sağlayan tek kullanımlık malzemedir. Tarihsel olarak, "filtre" tanımlaması, tüm arındırıcı ekstrakorporeal cihaz sistemini tanımlar. Farklı filtre türleri arasında hemofilterler, hemodiyalizörler ve hemodiyafiltreler, sırasıyla yalnızca konvektif, diffüz veya konvektif artı difüzyon modaliteleri uygulandığında kullanılmalıdır. Plazma filtresi, plazmanın hücresel elementlerden ayrılmasını sağlayan spesifik bir filtre olarak tanımlanır. Sorbentler,

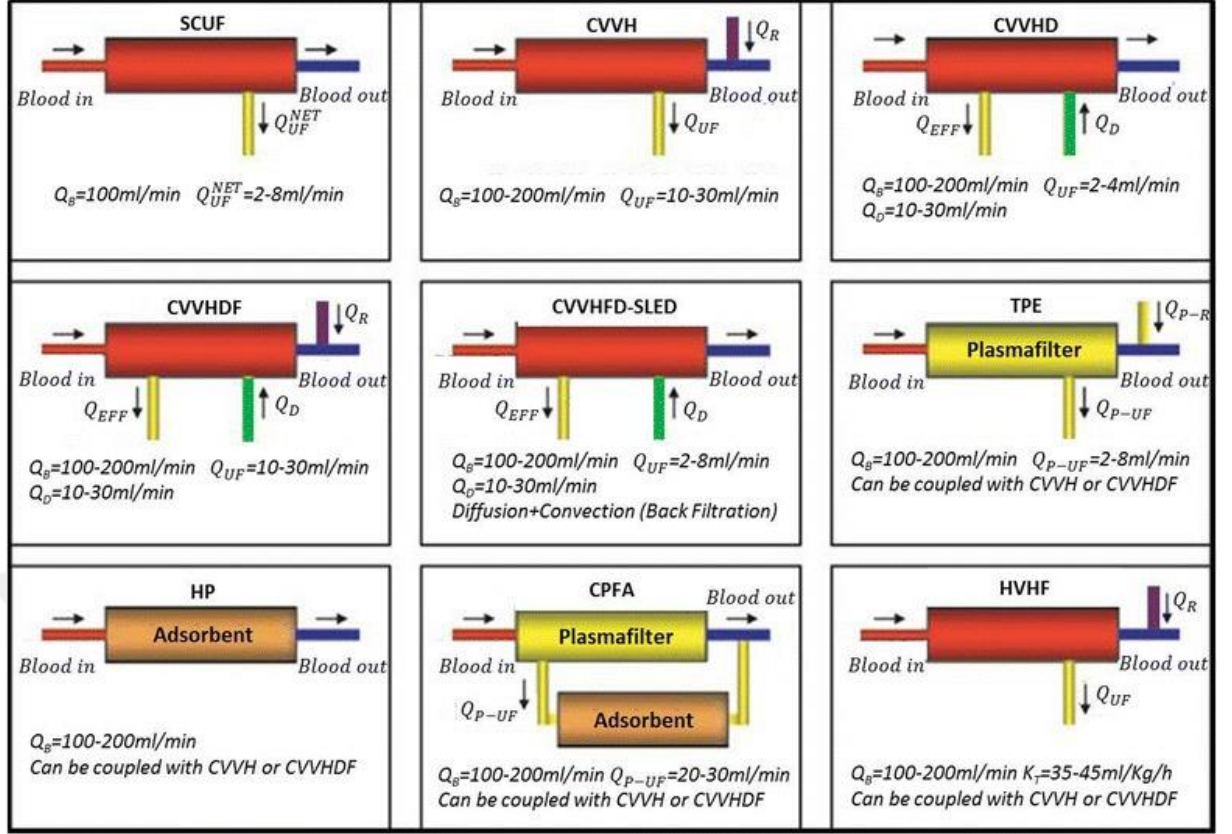
kartuşlar ve adsorbanlar, filtre kategorisine ait değildir; bu durumda, adsorpsiyon tek saflaştırma yöntemidir. Yayılma ve/veya konvektif taşıma gerçekleştirebilen mevcut tek SRRT filtre tipi, paralel "içi boş lifler" topluluğu şeklindedir. Filtreler esas olarak membran geometrisi ve performans özellikleri ile tanımlanabilir [161–163].

2.3.4. Ekstrakorporeal Tedaviler

Ekstrakorporeal tedaviler seans sıklığı ve süresine göre kategorize edilir.

2.3.4.1. Sürekli tedaviler:

SRRT, böbrek fonksiyonunun yerini alan ve uzun bir süre kanın saflaştırılmasını sağlayan bir ekstrakorporeal tekniktir. SRRT, birçok klinisyen tarafından Akut böbrek hasarlı (ABH) hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların yönetimi için en uygun modalite olarak kabul edilir, aralıklı ekstrakorporeal tedavilere göre daha iyi hemodinamik stabilite sağlar, transselüler solüt kaymalarını azaltır ve sıvı uzaklaştırılmasına daha iyi tolerans sağlar. Uzmanlık ihtiyacı, sürekli antikoagülasyon gerekliliği, hemşire iş yükü, sürekli alarm uyanıklığı ve daha yüksek maliyetler bu yaklaşımın sınırlamalarından bazılarıdır. SRRT, hasta ihtiyaçlarına bağlı olarak çeşitli biçimlerde sağlanabilir [164,165] (Şekil 9)



Şekil 9: Temel ekstrakorporeal tedaviler (Kısaltmalar : Q_B kan akış hızı, Q_{UF}^{NET} net ultrafiltrasyon akış hızı, Q_{UF} ultrafiltrasyon akış hızı, Q_D diyalizat akış hızı, Q_R toplam replasman akış hızı, Q_{EFF} çıkış akış hızı, Q_{P-R} replasman plazma akış hızı, Q_{P-UF} plazma ultrafiltrasyon akış hızı, SCUF yavaş sürekli ultrafiltrasyon, SVVH sürekli veno-venöz hemofiltrasyon, SVVHD sürekli veno-venöz hemodiyaliz, SVVHDF sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon, SVVHDF-SLED sürekli veno-venöz yüksek akışlı diyaliz-sürekli düşük verimli diyaliz, TPE terapötik plazma değişimi, HP hemoperfüzyon, adsorpsiyonla birlikte CPFA sürekli plazma filtrasyonu, yüksek HVHF -hacim hemofiltrasyonu)

Reçete düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

SRRT tedavileri şu anda damar yolu olarak çift lümenli bir kateter kullanılarak gerçekleştirilmektedir; bu, kanın bir damardan aktığı ve saflaştırıldıktan sonra aynı damara geri döndüğü bir “venovenöz” tekniktir. “Arterio-venöz” devreler fiilen terk edilmiştir.

Yavaş sürekli ultrafiltrasyon (SCUF); sadece plazma sıvısının yavaşça uzaklaştırılmasına dayanır, böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya olmayan refrakter

sıvı yüklenmesi olan hastalarda kullanılır. Birincil amacı, aşırı sıvı yükünün güvenli ve etkili bir şekilde düzeltilmesini sağlamaktır.

Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (SVVH); çözünen maddenin temizlenmesini ve hacim kontrolünü sağlamak için ultrafiltratın kısmen veya tamamen uygun değiştirme sıvılarıyla değiştirildiği konveksiyon kullanır. Replasman sıvısı hemofiltreden önce (predilüsyon) ve/veya sonra (postdilüsyon) infüze edilebilir.

Sürekli veno-venöz hemodiyaliz (SVVHD); hemodiyalizörün diyalizat bölmesine ters akım/eş zamanlı diyalizat akış hızı ile karakterize edildiği bir sürekli hemodiyaliz şeklidir. Transmembran çözünen madde taşınmasının ana mekanizması difüzyondur.

Sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF); hemodiyaliz ve hemofiltrasyon yöntemlerini birleştirir. Ultrafiltrat kısmen veya tamamen replasman sıvısı (infüzyon öncesi veya sonrası) ve diyalizat bölmesine karşı akım/eş zamanlı diyalizat akışı ile değiştirilir. Temizleme; difüzyon ve konveksiyon yoluyla elde edilir.

Sürekli veno-venöz yüksek akışlı hemodiyaliz (SVVHFD); SVVHD ile aynı tedaviden oluşur ancak yüksek akışlı membranlar kullanılarak gerçekleştirilir.

2.3.4.2. Aralıklı tedaviler:

3-5 saatlik seanslar halinde gerçekleştirilir. Tedavi süreleri nispeten kısa olduğu için temizleme oranı SRRT'den daha yüksek olmalıdır. En sık reçete edilen aralıklı tedaviler, aralıklı hemodiyaliz (IHD), aralıklı hemofiltrasyon (IHF), aralıklı hemodiyafiltrasyon (IHDF) ve aralıklı yüksek akışlı diyalizdir (IHFD). Farklı modaliteleri birleştiren başka tedaviler de mevcuttur, ancak bunlar genellikle yoğun bakım ünitesinde uygulanmaz.

2.3.4.3. Hibrit tedaviler:

Sıklık ve süre ile ilgili olarak, hem aralıklı hem de sürekli modalitelerin özelliklerinin harmanlanması ile ilgilidir. Bu tedaviler, her iki yöntemin avantajlarını en iyi duruma getirmeye ve dezavantajlarını en aza indirmeye çalışır: etkin solüt giderme, hemodinamik stabilite için daha yavaş ultrafiltrasyon hızları, daha az antikoagülan maruziyeti, daha kısa süre, daha düşük maliyetler, azalan hemşire iş yükü ve geliştirilmiş yoğun bakım iş akışı. En sık reçete edilen hibrit tedavi, azaltılmış kan ve diyalizat akış hızlarını kullanan ve genellikle 8-12 saat ile sınırlı olan bir teknik olan sürekli düşük verimli diyalizdir (SLED). Bu tekniklerin uygulanmasına ilişkin uygun şekilde desteklenen çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır[166].

2.3.4.4. Plazma değişimi:

Terapötik plazma değişimi, plazmanın otomatik olarak uzaklaştırılmasından (plazmaferez) ve bunun taze donmuş plazma veya albüminden oluşan uygun bir sıvı ile değiştirilmesinden oluşur. Terapötik plazma değişimi, santrifüj tabanlı bir sistem veya plazmanın kanın hücresel elementlerinden ayrılmasını sağlayan çok yüksek geçirgenliğe sahip bir zar kullanılarak gerçekleştirilir.

Sürekli plazma değişimi, terapötik plazma değişiminden türetilen, daha düşük akış hızlarıyla ve daha uzun süre uygulanan bir tedavidir.

2.3.4.5. Çoklu organ destek tedavisi:

Son zamanlarda SRRT, çoklu organ işlev bozukluğu sendromu olan hastaları yönetmek için çoklu organ destek terapileri (MOST) dahil olmak üzere çok çeşitli "böbrek dışı uygulamalarda" kullanılmıştır[167]. MOST, çok görevli bir makine platformu ve birden fazla cihaz içeren karmaşık bir ekstrakorporeal destek sistemi gerektirir. Organ destek tedavisinin türü ve yoğunluğu, organ işlev bozukluklarının sayısına ve ciddiyetine göre değiştirilebilir.

Kalp desteği; miyokardiyal disfonksiyonda, sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu şiddetli sıvı yüklenmesi ile komplike hale gelebilir [168]. ABH olan

veya olmayan hastalarda uygulanan SCUF, sıvı yüklenmesini azaltabilir, kardiyak dolum hacimlerini ve kontraktiletiyi iyileştirebilir ve genellikle hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği hastalarında iyi tolere edilir [169]. Tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu şiddetli diüretik direnci ve kardiyorenal sendromu olan hastalarda özellikle dikkate alınmaya değer bir tedavi yöntemidir.

Karaciğer desteği; yapay karaciğer desteği, geleneksel IHD, SRRT ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili birikmiş toksinleri temizlemek için özel olarak tasarlanmış cihazlar dahil olmak üzere "hücre tabanlı" ve "hücre tabanlı olmayan" cihazları içerir [170,171]. Hücre bazlı olmayan birçok sistemde, albümine yüksek oranda bağlı olan bu tür toksinleri (örn. yağ asitleri, hidrofobik safra asitleri ve NO) çıkarmak için albüminle zenginleştirilmiş bir diyalizat gereklidir. Bu "albümin diyalizi" konsepti, tek geçişli albümin diyalizinin (SPAD) ve moleküler adsorban devridaim sisteminin (MARS) temelini oluştururken, Prometheus (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) sistemi ise fraksiyone plazma ayırma ve adsorpsiyonuna (FPSA) dayanmaktadır [172].

Akciğer desteği; akciğer ve böbrek fonksiyonları arasında bir etkileşim vardır ve birçok kritik hasta hasta eş zamanlı ekstrakorporeal böbrek ve akciğer desteğine ihtiyaç duyabilir [173,174]. Çoğu durumda SRRT, hem yüksek kan akışı gerektiren tedaviler (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) [175]) hem de daha düşük kan akışı gerektiren tedaviler için ekstrakorporeal akciğer destek tedavilerinde kullanılan aynı vasküler erişimle gerçekleştirilebilir. ECMO sıklıkla SRRT ile birlikte gerçekleştirilir ve farklı devre konfigürasyonları kullanılabilir [173]. Konvansiyonel ECMO sistemleri tipik olarak, SRRT'de kullanılanlardan önemli ölçüde daha yüksek kan akış hızları gerektirir, ancak daha düşük kan akışlarını kullanan yeni tedaviler, yeterli ekstrakorporeal oksijenasyonu sağlamak için bile yeterli olabilir [176]. Öte yandan, SRRT'de uygulananlara benzer kan akış hızlarını kullanan (ve SRRT makineleri tarafından sağlanabilen) yeni akciğer destek modaliteleri, ekstrakorporeal CO₂ atılımını gerçekleştirmek için de yeterlidir (ECCOR) [177].

2.3.4.6. Ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyonu:

Hiperinflamasyonu olan hastalarda (sepsis, kalp cerrahisi ve otoimmün hastalık gibi), ekstrakorporeal kan saflaştırma terapileri; inflamatuvar mediyatörlerin ve/veya bakteriyel toksinlerin uzaklaştırılması yoluyla konakçı inflamatuvar yanıtı modüle etme potansiyeline sahiptir. Kritik hastalarda klinik sonuçları iyileştirmek için kan saflaştırma (hemadsorbsiyon) teknikleri kullanılmaktadır. Son yıllarda, kan saflaştırma teknolojilerinin sürekli gelişmesi ve ilerlemesiyle birlikte, yüksek hacimli hemofiltrasyon, kademeli hemofiltrasyon, kan adsorpsiyonu, plazma değişimi, eşleştirilmiş plazma filtrasyonu ve adsorpsiyonu, yüksek hacimli hemodiyaliz teknolojisi ve yüksek adsorpsiyonlu hemofiltrasyon vb. gibi çeşitli kan saflaştırma teknolojileri klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır [10,11].

Çağdaş araştırma çabaları, fiziksel özelliklerine dayalı olarak kan dolaşımından sitokinler gibi molekülleri uzaklaştıran biyoyumlu adsorpsiyon hemofilterlerinin kullanımına odaklanmıştır. [178–181]. Örneğin, farklı boyutlarda ve farklı yan zincirlere sahip gözenekli polimer boncuklar, belirli bir moleküler ağırlık aralığındaki parçacıkların ekstrakte edilmesi için adsorban kolonları oluşturmak için kullanılabilir[182–185]. Boncukların boyutunun fiziksel modifikasyonu ve moleküler yan zincirlerin kimyasal modifikasyonu, bakteriyel endotoksinler ve LPS'ler gibi sitokinlerin hedeflenmesine izin verir [186,187].

İmmün yanıtın karmaşıklığından dolayı, tek bir mediyatörün nötralizasyonunun inflamatuvar yanıtı modüle etmede etkili olması muhtemel değildir. Hem ekzojen hem de endojen inflamatuvar mediyatörleri ortadan kaldıracak çeşitli kan saflaştırma cihazları mevcuttur. Bu tür araçlar arasında *oXiris®*, *Toraymyxin®* ve *CytoSorb®* bulunur[12]. (Tablo 7)

Tablo 7: oXiris®, Toraymyxin® ve CytoSorb® Membran Özellikleri

Cihaz	membran malzemesi	Yapı	sterilizasyon modu
oXiris (Baxter)	PEI ve fraksiyone olmayan heparin ile kaplanmış AN69 kopolimeri	İçi boş elyaf, simetrik	EtO
Toraymyxin (Toray Endüstrileri)	Hareketsizleştirilmiş polimiksin B ile PS bazlı kompozit dokuma elyaf	Dokuma lifler	Buhar
CytoSorb (CytoSorbents)	Son derece gözenekli ve PVP ile kaplanmış PSDVB kopolimer boncuklar	Mikro gözenekli boncuklar	gama ışınlaması

Kısaltmalar : AN69 akrilonitril ve metalilsülfonat, EtO etilen oksit, PEI polietilenimin, PSDVB polistiren divinilbenzen, PS polistiren, PVP polivinilpirolidon

İlk olarak 1994'te Japonya'da onaylanan ve 1998'de CE (Conformité Européenne) (Avrupa Birliği uygunluk) işareti almaya hak kazanan **Toraymyxin®**, endotoksinler için yüksek bir afiniteye sahip olan immobilize Polimiksin B ile polistiren liflerin kullanıldığı bir hemoadsorbsiyon kolonudur. Endotoksin (lipopolisakkarit), gram-negatif bakteri hücre duvarlarının temel bir bileşenidir. Hastaların dolaşımdaki kanından endotoksinleri seçici olarak uzaklaştırarak gram-negatif bakterilerin neden olduğu sepsis veya septik şoklu hastaların tedavisinde kullanım için endikedir. [12,188]

CytoSorb® (CytoSorbents, Monmouth Junction, NJ, ABD), oldukça gözenekli pirolidon kaplı polistiren-divinil-benzen polimer kullanarak düşük ile orta moleküler ağırlık aralığındaki (10–55 kDa) sitokinlerin uzaklaştırılmasını hedefleyen ekstrakorporeal bir kan saflaştırma cihazıdır. Kan hücreleri gibi daha büyük kan bileşenleri, gözeneklere girmeden boncuklardan geçer. Sitokinler, bilirubin, miyogloblin, ilaçlar ve bazı metaller gibi moleküller adsorbe edilir. Bununla birlikte, endotoksin çok iyi adsorbe edilmez. Cytosorb® kartuşunun IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ dahil olmak üzere pro- ve anti-inflamatuar sitokinleri yüksek (>%95) uzaklaştırma oranı, yüzey adsorpsiyonuna, gözenek yakalamaya ve geniş yüzey alanına dayanır. Avrupa'da ilk olarak 2011 yılında aşırı sitokin düzeylerinin mevcut olduğu durumlarda kullanım endikasyonu ile onaylanan CytoSorb, Avrupa Birliği'nde CE sertifikasına sahiptir [12,189]. CytoSorb tedavisi dünya çapında 80.000'den fazla tedavide güvenle kullanılmıştır [190], hem diyalizör öncesi hem de

diyalizör sonrası modda tek başına veya ekstrakorporeal devrelerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Polimetil-metakrilat (PMMA) membranlar, AN69 yüzey işlemlili (AN69ST) membranlar ve modifiye AN69ST membranlar (*oXiris*®) dahil şu anda araştırılmakta olan çok sayıda adsorpsiyon hemofilteri vardır. AN69ST hemofiltrasyon membranı, 'polietilenimin' (PEI)'nin yüzey işlemliliyle hazırlanan dünyanın ilk sentetik polimerik membranı olarak 1969'da geliştirilen AN69'un (doğal AN69) bir türevidir[191]. 2014 yılında şiddetli sepsis tedavisi için Japonya'da onaylanmıştır [191,192], ancak sepsise bağlı akut böbrek hasarının tedavisinde de kullanılabilir [193]. AN69, hidrofobik bir molekül (akrilonitril) bir hidrofilik molekülle (sodyum metalil sülfonat) birleştiren bir kopolimer zardır [191]. Zar, pozitif yüklü sitokin amino gruplarının yüksek kapasiteli bağlanmasını sağlayan metalil sülfonat nedeniyle negatif yüklüdür [192]. Membranın yüzeyi daha sonra negatif yüklü endotoksinlerin uzaklaştırılmasını artırmak için katyonik molekül PEI ile işlenir [194]. Tedavi ile trombojenik olay riskini azaltmak ve filtrenin ömrünü uzatmak için membran immobilize heparin ile de kaplanır.

oXiris® *hemofilter* (AN69ST), üzerine pozitif yüklü bir polietilenimin yüzey işlemlinin eklendiği, yüksek geçirgenliğe sahip, poliakrilonitril (AN69) bazlı bir membrandır. Temel membran malzemesi AN69 (propilen ve sodyum metalil sülfonat polimeri), yüzeyi pozitif yüklü hale getirmek için çok katmanlı doğrusal yapıya sahip polietilenimin katyonik polimer ile modifiye edilmiş yüzey ile çeşitli proinflatuar ve antiinflatuar faktörleri emebilir. Kanı süzerken ve uzaklaştırırken, negatif yüklü yüzeyi endotoksini iyonik bağ yoluyla emebilir ve bu nedenle mevcut kan temizleme ürünleri arasında en kapsamlı işleve sahiptir [13,14]. *oXiris*® membranının; endotoksin ve sitokinleri etkili bir şekilde adsorbe edebildiği, böylece inflamasyonu kontrol altına aldığı, inflamatuar faktörlerin neden olduğu reaksiyonu hızla rahatlattığı ve böylece hastalığın prognozunu iyi yönde etkilediği düşünülmektedir [195,196].

oXiris® seti, SCUF, SVVH, SVVHD, SVVHDF gibi hemoperfüzyon ve/veya renal replasman modaliteleri için vücut ağırlığı 30 kg' a eşit veya daha fazla olan kritik hastalarda kullanım için endikedir. Yalnızca hemoperfüzyon için

kullanıldığında, endikasyon sitokinler gibi yüksek inflamatuvar mediatör düzeylerini azaltmak ve endotoksinleri azaltmak olduğundan, SCUF modu herhangi bir sıvı uzaklaştırma reçetesi olmaksızın kullanılmalıdır. Hastalarda akut böbrek hasarı ve/veya aşırı hacim yüklenmesi varsa, sıvı yönetimi ve üremik toksinlerin uzaklaştırılması için SRRT için oXiris® seti endikedir. İnflamatuvar mediatörlerin ve endotoksinlerin çıkarılması, SRRT için endike olduğunda aynı anda gerçekleştirilir. Hastanın boyu, kilosu, üremi durumu, kardiyak durumu ve genel fiziksel durumu her tedaviden önce dikkatlice değerlendirilmelidir [193].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 01.10.2022 – 01.01.2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan vazoplejik şok gelişen 30 hasta oXiris® (Baxter) - sitokin adsorbanlı sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) tedavisi aldı. Çalışma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurul'undan (22.09.2022; E-48670771-514.99) onay alındıktan sonra prospektif gözlemsel olarak yürütüldü. Tüm hastalar veya hasta yakınları, veri değerlendirmesi için imzalı bilgilendirilmiş onam verdi.

Dahil Edilme Kriterleri

CRP \geq 100 mg/L

Prokalsitonin (PCT) $<$ 2 μ g/L

18-80 yaş arası vazoplejik şok (OAB \geq 65 mmHg elde etmek için NE $>$ 0.2 μ g/kg/dk) nedeniyle rutin olarak uygulanan sitokin adsorbanlı (adsorbsiyon kolonlarını kullanarak) sürekli renal replasman tedavisi başlanan hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya katılmayı onaylamayanlar

18 yaş altı hastalar

Vazoplejik şok gelişmeyen hastalar

CRP < 100 mg/l, PCT \geq 2 μ g/L olan hastalar

Vazoplejik şokun şüpheli veya kanıtlanmış bakteriyel nedeni olan hastalar

Yöntemler

Hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra sıvı resüsitasyonu, vazoaktif ajanlar, kardiyopulmoner ve beslenme desteği ve hayati belirtilerin izlenmesini içeren standart yoğun bakım tedavisi aldı. Yukarıdaki tedavi temelinde, hastalara oXiris®- adsorbanlı sürekli-venö-venöz-hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) tedavisi uygulandı. oXiris®, hem sitokinleri adsorbe edebilen, polietilenimin içeren ve heparin aşılınmış yüzeyi işlenmiş bir AN69 membrandır. Her hasta için oXiris® membran tedavisine klinik değerlendirme ile karar verildi. SVVHDF için Baxter marka hemodiyafiltrasyon cihazı kullanıldı. Kan akım hızları 100-150 mL/dk, diyaliz dozları ise klinik duruma göre 20-30 mL/kg/saat aralığında tutuldu. Ultrafiltrasyonun hızı ve hacmi, hastanın volüm durumu ve diürezi değerlendirildikten sonra belirlendi. Ultrasonografi eşliğinde femoral venöz veya internal juguler vene bir venöz 11.5 Fr çift lümenli tek kullanımlık hemodiyaliz kateteri (Able®) yerleştirildi. Devrenin antikoagülasyonu için fraksiyone olmayan heparin veya sitratın sürekli infüzyonu kullanıldı. Heparin 5–15 UI/kg/saat dozunda kullanıldı. Heparin dozu, Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı (ACT) verilerine göre ayarlandı. Replasman ve diyalizat sıvısı olarak (Multibic, Fresenius; Na:140 mmol/l, K: 0 veya 2 mmol/l- hastanın günlük K seviyesine göre karar verildi, Ca:1.5 mmol/l, Mg:0.5 mmol/l, Cl:111 mmol/l, HCO₃:35 mmol/l) sodyum bikarbonat bazlı solüsyon kullanıldı. Heparin kontrendike hastalarda devreyi antikoagüle etmek için ön pompa sitrat infüzyonu kullanıldı: kalsiyum içermeyen sitrat içeren steril bir solüsyon ön

seyreltme modunda aşağıdaki bileşimle (mmol/L cinsinden) infüze edildi: Sitrata 18, Na 140 ve Cl 86 (Prisma citrate® 18.0 Gambro). Postdilüsyonda, filtre sonrası Ca⁺⁺ 0.6–0.8 meq/L, arteriyel Ca⁺⁺ 1–1.5 meq/L ve Ca/Ca⁺⁺ <2.1'i korumak için %2 kalsiyum klorür içeren steril bir salin solüsyonu infüze edildi. Ca⁺⁺ arteriyel, Ca⁺⁺ ön pompa, Ca/Ca⁺⁺, laktat, bikarbonat, Mg ve fosfatı kontrol etmek için kan gazı analizi kullanıldı.

oXiris® membran tedavisine başlanmadan önce ve başladıktan sonra hasta indeksleri kaydedildi.

İndekslerin Gözlemlenmesi

1. Yaş, oXiris® SVVHDF tedavisi öncesindeki ve 3 gün sonrasındaki aksiller vücut ısısı, OAB, kalp tepe atımı, dakika solunum sayısı, Glasgow koma skalası (GKS) gibi temel veriler kaydedildi.
2. Tedavi öncesinde ve tedaviden 3 gün sonrasında mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmaması, mekanik ventilatör kullanıldıysa hangi modda kullanıldığı ve mekanik ventilatör süresi kaydedildi.
3. NE dozu tedavi öncesinde ve tedaviden 3 gün sonra kaydedildi.
4. Tedavi öncesi ve tedaviden 3 gün sonra Laktat düzeyi (mmol/L), PCT (µg/L), CRP düzeyi (mg/L), Hemoglobin düzeyi (g/dL), Trombosit sayımı (10³/mm³), Lökosit (WBC) (10³/mm³), Nötrofil düzeyi (%), Kreatinin düzeyi (mmol/L), Alanin aminotransferaz düzeyleri (U/L) kaydedildi.
5. Tedavi öncesinde ve tedaviden 3 gün sonrasında SOFA skoru ve PaO₂ / FiO₂ oranı kaydedildi.
6. Tedavi öncesinde ve tedaviden 3 gün sonrasında IL-6, IL-1β, IL-10, TNF-α düzeyleri kaydedildi. Kan numuneleri, bir arteriyel hattan, heparinize edilmiş bir cam şişeye ve etilen-diamin-tetra-asetik asit (EDTA) ile kaplı plastik bir şişeye, oXiris® tedavisine başlanmadan hemen önce (0 saat) ve başlangıçtan 3 gün sonra alındı. Kan örnekleri hemen santrifüjlendi ve serum analize kadar eksi 80°C'de tutuldu. Santrifüjlemeden sonra serum, enzim bağlantılı

immünosorbent testi (ELISA) ile analiz edildi ve laboratuvar analizi, kit talimatlarına tam olarak uygun olarak gerçekleştirildi.

7. Tedavi ile vazoplejik şok çözülme süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi kaydedildi.
8. Hastalardaki 7 günlük mortalite, hastaneden taburcu olana kadar olan mortalite kaydedildi.
9. Hastalara oXiris® tedavi endikasyonu koyulduktan kaç saat sonra oXiris® başlandığı ve total oXiris® tedavisi alma süresi kaydedildi.

Örneklem Büyüklüğü

Literatürde benzer çalışmalara dayanarak yapılan kuvvet analizi sonucunda $dz=0.85$ etki büyüklüğü dz için evreni %5 hata payı ve %95 kuvvetle temsil edebilecek örneklem büyüklüğü 18 olarak hesaplanmış olup %10 takip kaybı göz önünde bulundurularak çalışmaya 20 hasta alınması planlanmıştır. Dahil edilme kriterlerini yerine getiren 30 hasta sayısına ulaşıldığında çalışmaya son verildi.

İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen olguların laboratuvar ve klinik bulguların sayısal verilerinin oXiris® membran tedavisi sonrası farklılıklarını araştırmak amacıyla veriler normal dağılım gösteriyor ise paired-t testi, normal dağılmıyor ise wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı. 7 gün içinde ve taburculuğa dek mortalite gösteren ve göstermeyenler arasında, vazoplejik şok düzelenler ve düzelmeyenler arasında ve tedaviye erken (<8 saat) ve geç başlanan (>8saat) grup arasında sayısal verileri karşılaştırmak amacıyla; sayısal veriler normal dağılım gösteriyor ise student-t testi, normal dağılım göstermiyor ise Mann-Whitney U testi, kategorik veriler ki-kare testi ile (şartları sağlamıyor ise Fischer exact testi) analiz edildi. Ayrıca iki sayısal veri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson/Spearman korelasyon testi uygulandı. İstatiksel analizler SPSS v26.0 kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Prospektif gözlem çalışmaya dahil edilme kriterleri karşılayan 30 hasta dahil edildi. 30 hastanın yaş ortalaması 61.6 ± 19.9 (yaş aralığı 21-91) idi. Hastaların 16'sı (%53.3) erkek, 14'ü (%46.7) kadındır. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların demografik verileri

Hasta(n=30)	
Yaş	61.6 ± 19.9
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	16(%53.3)
<i>Kadın</i>	14(%46.7)

Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalama 27.5 ± 26.4 (4 - 90) gündü. 30 hastaya ortalama 96.8 ± 54 saat olmak üzere toplam 2904 saat oXiris®-sitokin adsorbanlı SVVHDF tedavisi uygulandı. Hastalara oXiris® membran tedavi endikasyonu koyulduktan ortalama 9.9 ± 6.7 saat sonra SVVHDF başlandı. Ultrafiltrasyon hızı ortalama 66.6 ± 28.8 ml/saattir. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, tedavi başlangıç zamanı ve toplam oXiris® tedavi süresi

Hasta(n=30)	
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi(gün)	27.5 ± 26.4
oXiris® membran tedavisine başlangıç zamanı(saattir)	9.9 ± 6.7
Toplam oXiris® tedavi süresi(saattir)	96.8 ± 54
Ortalama ultrafiltrasyon(ml/saat)	66.6 ± 28.8

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki aksiller vücut sıcaklığı ortalaması 37.4 ± 0.8 °C idi. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra aksiller vücut sıcaklığı 36.2 ± 0.2 °C olarak ölçüldü. Tedavi ile aksiller vücut sıcaklığında düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki OAB 50.8 ± 6.3 mmHg olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra 69.3 ± 17 mmHg olarak ölçüldü. Tedavi ile OAB artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki ortalama kalp tepe atımı dakikada 117.7 ± 19.5 olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra dakikada 88 ± 20 olarak ölçüldü. Tedavi ile kalp tepe atımındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki dakika solunum sayısı ortalama 20 ± 4.8 olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra dakika solunum sayısı 15.6 ± 3 'e geriledi. Tedavi ile dakika solunum sayısındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastalara oXiris® membran tedavisine başlanmadan önce 65 mmHg OAB'yi elde etmek için ortalama 0.29 ± 0.35 µg/kg/dk NE dozuna ihtiyaç duyuldu. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra NE dozu 0.17 ± 0.32 µg/kg/dk'ya düştü. Tedavi ile NE ihtiyacındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.011$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki ortalama PCT düzeyi 1.03 ± 0.6 µg/L olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra PCT düzeyi 0.58 ± 0.33 µg/L'ye geriledi. Tedavi ile PCT düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki ortalama laktat düzeyi 4.36 ± 2.31 mmol/L olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72

saat sonra laktat 2.53 ± 2.75 mmol/L'ye geriledi. Tedavi ile laktat düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki saatlik idrar çıkışı ortalama 62.8 ± 51.6 ml/saat olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra saatlik idrar çıkışı 94.1 ± 64.5 ml/saat olarak ölçüldü. Tedavi ile diürez miktarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki ortalama SOFA skoru 8.33 ± 2.29 olarak değerlendirildi. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra hastaların SOFA skoru 4.9 ± 3.22 olarak değerlendirildi. Tedavi ile SOFA skorundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki hemoglobin 10.4 ± 2.35 g/dL, trombosit 196.8 ± 98.9 $10^3/\text{mm}^3$, lökosit 14.6 ± 6.4 $10^3/\text{mm}^3$ ve nötrofil yüzdesi 86.3 ± 5 olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra hemoglobin 9.2 ± 1.8 g/dL, trombosit 137.9 ± 85.8 $10^3/\text{mm}^3$, lökosit 12.7 ± 7.3 $10^3/\text{mm}^3$ ve nötrofil yüzdesi 78.9 ± 10.7 olarak ölçüldü. Tedavi ile hemogram parametrelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (hemoglobin, trombosit ve nötrofil yüzdesi için $p<0.001$, lökosit için $p=0.021$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki kreatinin düzeyi 2.33 ± 1.63 mg/dL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra kreatinin düzeyi 0.97 ± 0.74 mg/dL olarak ölçüldü. Tedavi ile kreatinin değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeylerinde oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonrası (61 ± 115 U/L) ile tedavi öncesi (86.8 ± 128.5 U/L) arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.11$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı (oksijenizasyon indeksi) 267.8 ± 97 olarak hesaplandı. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 354.3 ± 111.8 olarak hesaplandı.

Tedavi ile oksijenizasyon indeksi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki IL-6 düzeyi 767.3 ± 1205.7 pg/mL, IL-1 β düzeyi 1553.01 ± 800.67 pg/mL, TNF- α düzeyi 211.85 ± 95.46 pg/mL, IL-10 düzeyi 308.21 ± 140.99 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra; IL-6 düzeyi 294.4 ± 686.3 pg/mL, IL-1 β düzeyi 971.8 ± 468.27 pg/mL, TNF- α düzeyi 128.19 ± 61.43 pg/mL, IL-10 düzeyi 225.82 ± 85.98 pg/mL olarak ölçüldü. Tedavi ile sitokin değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Hastaların oXiris® membran tedavisine başlanmadan önceki CRP düzeyi 226.6 ± 103.3 mg/L olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra CRP düzeyi 122.6 ± 71.7 mg/L olarak ölçüldü. Tedavi ile CRP değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo 10)

Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki değişim

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	<i>p</i> değeri
Aksiller Vücut Sıcaklığı (°C)	37.4±0.8	36.2±0.2	<0.001
OAB (mmHg)	50.8±6.3	69.3±17	<0.001
Kalp Tepe Atımı (dakika)	117.7±19.5	88±20	<0.001
Dakika Solunum Sayısı	20±4.8	15.6±3	<0.001
NE Dozu (µg/kg/dk)	0.29±0.35	0.17±0.32	0.011
PCT Düzeyi (µg/L)	1.03±0.6	0.58±0.33	<0.001
Laktat Düzeyi (mmol/L)	4.36±2.31	2.53±2.75	0.001
Diürez Miktarı (ml/saat)	62.8±51.6	94.1±64.5	<0.001
SOFA skoru	8.33±2.29	4.9±3.22	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	10.4±2.35	9.2±1.8	<0.001
Trombosit (10 ³ /mm ³)	196.8±98.9	137.9±85.8	<0.001
Lökosit (10 ³ /mm ³)	14.6±6.4	12.7±7.3	0.021
Nötrofil Yüzdesi	86.3±5	78.9±10.7	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	2.33±1.63	0.97±0.74	<0.001
ALT (U/L)	86.8±128.5	61±115	0.11
PaO ₂ /FiO ₂	267.8±97	354.3±111.8	<0.001
IL-6 (pg/mL)	767.3±1205.7	294.4±686.3	<0.001
IL-1β (pg/mL)	1553.01±800.67	971.8±468.27	<0.001
TNF-α (pg/mL)	211.85±95.46	128.19±61.43	<0.001
IL-10 (pg/mL)	308.21±140.99	225.82±85.98	<0.001
CRP (mg/L)	226.6±103.3	122.6±71.7	<0.001

Hastaların 22'sinde (%73.3) oXiris® membran tedavisine başlanmadan önce mekanik ventilatör ihtiyacı mevcuttu. 22 hastanın 21'i (%95.5) senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) solunum modu ile, 1 hasta basınç destek (PS) modu ile takip edildi. (Tablo 11)

Tedaviye başlandıktan 72 saat sonra mekanik ventilatör ihtiyacı olan 22 hastadan 1'i ekstübe edildi, 20 hasta(%90.9) SIMV solunum modu ile, 1 hasta(%4.5) ise PS solunum modu ile takip edilmeye devam edildi. (Tablo 11)

Yoğun bakım takibinde entübe 22 hastanın 7'si (%23.3) ekstübe edildi ve tekrar mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi 27.2 ± 28.6 gün olarak tespit edildi. (Tablo 11)

Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası mekanik ventilatör ihtiyacındaki değişim

	<i>n=30</i>
Tedavi Öncesi Mekanik Ventilatör İhtiyacı Olmayan	8(%26.7)
Tedavi Öncesi Mekanik Ventilatör İhtiyacı Olan	22(%73.3)
<i>oXiris® membran tedavisi öncesi kullanılan ventilatör solunum modu</i>	
<i>SIMV</i>	21(%95.5)
<i>PS</i>	1(%4.5)
Tedaviye Başlandıktan 72 Saat Sonra Mekanik Ventilatör İhtiyacı Olmayan	9(%30)
Tedaviye Başlandıktan 72 Saat Sonra Mekanik Ventilatör İhtiyacı Olan	21(%70)
<i>oXiris® membran tedavisi sonrası kullanılan ventilatör solunum modu</i>	
<i>SIMV</i>	20(%90.9)
<i>PS</i>	1(%4.5)
<i>Ekstübe Olan Hasta</i>	1(%4.5)
Yoğun Bakım Takibinde Ekstübe Olan Toplam Hasta Sayısı	7 (%23.3)
<i>Mekanik Ventilatöre Bağlı Kalma Süresi (gün)</i>	27.2±28.6

oXiris® membran tedavisine başlanmadan önce 2 hastada (%6.7) GKS 15 olarak değerlendirildi. 7 hastada (%23.3) GKS 13-14 olarak değerlendirildi. 1 hastada (%3.3) GKS 6-9 olarak değerlendirildi. 20 hasta (%66.7) ise sedasyon altında olduğu için GKS değerlendirilmedi. (Tablo 12)

oXiris® membran tedavisine başlandıktan 72 saat sonra GKS 15 olan hasta sayısı 2'den (%6.7) 9'a (%30) yükseldi. 1 hastada (%3.3) GKS 6-9 olarak değerlendirildi. 20 hasta (%66.7) ise sedasyon altında olduğu için GKS değerlendirilmedi. (Tablo 12)

Tablo 12: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedaviden 72 Saat Sonrası GKS

<i>n=30</i>	
<i>Tedavi Öncesi GKS</i>	
15	2(%6.7)
13-14	7(%23.3)
10-12	0
6-9	1(%3.3)
<6	0
Sedatize (GKS değerlendirilmeyen)	20(%66.7)
<i>Tedaviden 72 Saat Sonrası GKS</i>	
15	9(%30)
13-14	0
10-12	0
6-9	1(%3.3)
<6	0
Sedatize (GKS değerlendirilmeyen)	(20%66.7)

oXiris® membran tedavisine başlanan 30 hastanın 24'ünde (%80) yoğun bakım takiplerinde vazoplejik şok kliniği düzeldi, 6 hastada vazoplejik şok kliniği düzelmedi. Vazoplejik şok kliniğini düzelmesi süresi 69.25±40.9 saat olarak tespit edildi. (Tablo 13)

Yoğun bakım ünitesinde, oXiris® membran tedavisi başlanan 6 hastada (%20) 7 gün içinde mortalite gelişti. Hastaneden taburcu olana kadar mortalite 15 hastada (%50) görüldü. (Tablo 13)

Tablo 13: Hastalarda Vazoplejik Şok Kliniği ve Mortalite

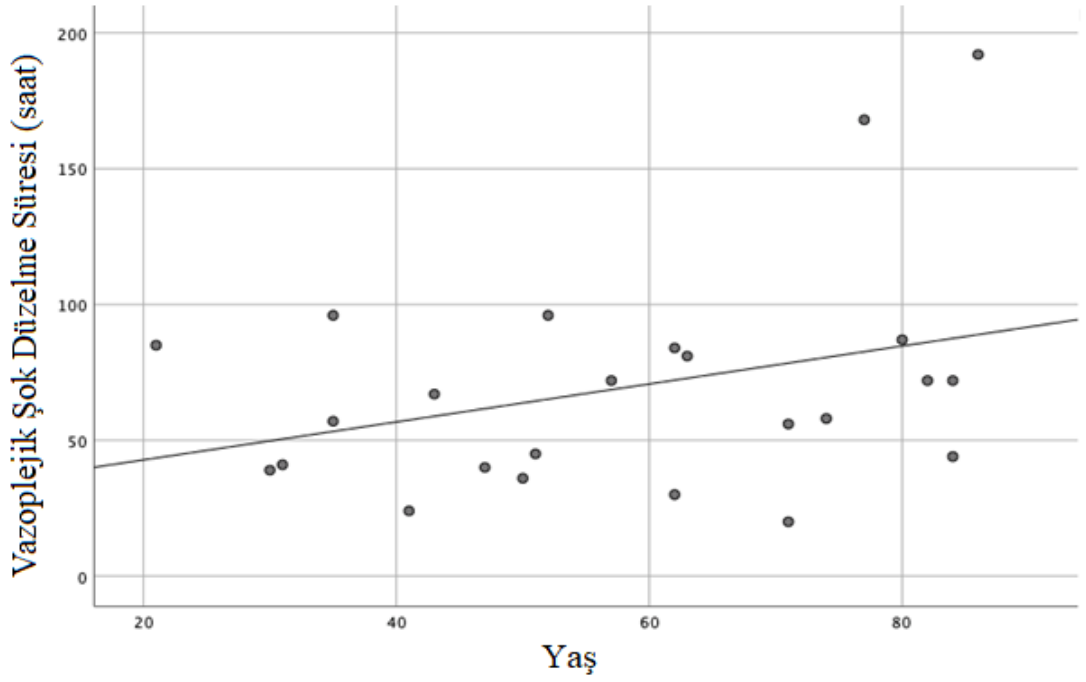
	<i>n=30</i>
Vazoplejik Şok Kliniği	
<i>Tedavi ile Düzelen</i>	24(%80)
<i>Tedavi ile Düzelmeyen</i>	6(%20)
Vazoplejik Şok Kliniği Düzelme Süresi (saat)	69.25±40.9
7 Günlük Mortalite	6(%20)
Taburculuğa Kadar Mortalite	15(%50)

oXiris® membran tedavisi başlanan ve vazoplejik şok kliniği düzelen hastaların yaş ortalaması 57.8±19.7 idi. Tedavi ile vazoplejik şok kliniği düzelmeyen hastaların yaş ortalaması ise 76.6±13.9 idi. Vazoplejik şok kliniği düzelen hastaların daha genç olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.021) (Tablo 14)

Tablo 14: Yaş ile Vazoplejik Şok Arasındaki İlişki

	Vazoplejik Şok Kliniği Düzelenler(n=24)	Vazoplejik Şok Kliniği Düzelmeyenler(n=6)	p değeri
Yaş	57.8±19.7	76.6±13.9	0.021

oXiris® membran tedavisi başlanan ve vazoplejik şok kliniği düzelen hastalarda şokun çözülme süresinin yaş ile arttığı tespit edildi. İstatistiksel olarak kısmi korele (korelasyon katsayısı: 0.28) bulundu ancak anlamlı değildi. (p=0.185) (Şekil 10)



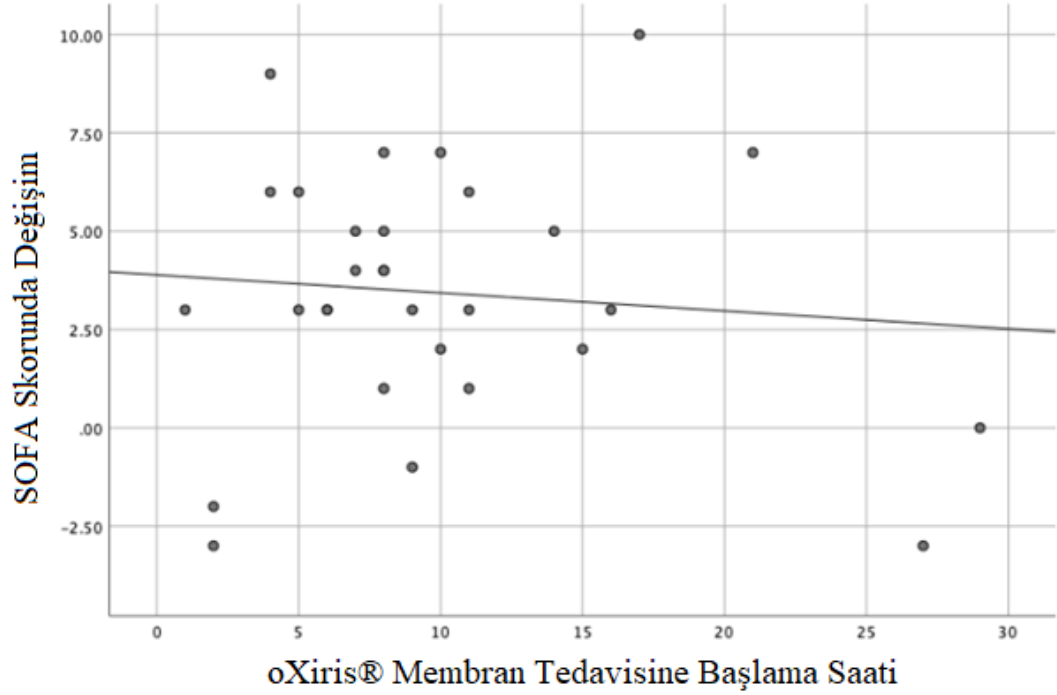
Şekil 10: Vazoplejik Şok Düzeltme Süresi ile Yaş Arasındaki İlişki

oXiris® membran tedavisi başlanan ve vazoplejik şok kliniği düzelen hastalara oXiris® membran tedavisi, endikasyonu koyulduktan ortalama 9.42 ± 4.6 saat sonra başlandı. oXiris® membran tedavisi başlanan ve vazoplejik şok kliniği düzelmeyen hastalara ise oXiris® membran tedavisi, endikasyonu koyulduktan ortalama 12.17 ± 12.44 saat sonra başlandı. Sonuç olarak vazoplejik şok kliniği düzelen hastaların tedaviye daha erken başladığı bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.616$) (Tablo 15)

Tablo 15: oXiris® Tedavisine Başlama Zamanı ile Vazoplejik Şok Kliniği Arasındaki İlişki

	Vazoplejik Şok Kliniği Düzelenler(n=24)	Vazoplejik Şok Kliniği Düzelmeyenler(n=6)	p değeri
oXiris® Tedavisine Başlama Zamanı (saat)	9.42 ± 4.6	12.17 ± 12.44	0.616

oXiris® membran tedavisine daha erken saatlerde başlanan hastalarda SOFA skorundaki düşüş miktarı daha yüksek tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.913$), korelasyon katsayısı: - 0.21 olarak hesaplandı (Şekil 11)



Şekil 11: SOFA Skorunda Değişim ile oXiris® Tedavisine Başlangıç Saati Arasındaki İlişki

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların tedavisine endikasyon koyulduktan 9.4 ± 4.6 saat sonra başlandı. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların tedavisine ise endikasyon koyulduktan 12.1 ± 12.4 saat sonra başlandı. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisine daha geç başlandığı tespit edildi, ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.603$) (Tablo 16)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların toplam 108 ± 52.6 saat tedavi aldığı tespit edildi. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların toplam 52.2 ± 34.6 saat tedavi aldığı tespit edildi. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda,

gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisinin daha az saat uygulandığı tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.009) (Tablo 16)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların tedavisine endikasyon koyulduktan 8.9±3.1 saat sonra başlandı. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların tedavisine ise endikasyon koyulduktan 11±9 saat sonra başlandı. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisine daha geç başlandığı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.901) (Tablo 16)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların toplam 96.4±48.4 saat oXiris® membran tedavisi aldığı tespit edildi. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların toplam 92.3±60.8 saat oXiris® membran tedavisi aldığı tespit edildi. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisinin daha az saat uygulandığı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.966) (Tablo 16)

Tablo 16: oXiris® Membran Tedavisinin Toplam Süresi ve Tedaviye Başlama Zamanı İle Mortalite Arasındaki İlişki

	7 günde mortalite gelişmeyen	7 günde mortalite gelişen	p değeri
oXiris® Başlama Zamanı (saat)	9.4±4.6	12.1±12.4	0.603
Toplam oXiris® Membran Tedavi Süresi (saat)	108±52.6	52.2±34.6	0.009*

	Taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen	Taburculuğa kadar mortalite gelişen	p değeri
oXiris® Başlama Zamanı (saat)	8.9±3.1	11±9	0.901
Toplam oXiris® Membran Tedavi Süresi (saat)	96.4±48.4	92.3±60.8	0.966

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-6 düzeyi ortalama 720.1 ± 1223.8 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyi ortalama 956.7 ± 1220 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-6 düzeyi daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.683$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-1 β düzeyi ortalama 1632.2 ± 843.54 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-1 β düzeyi ortalama 1236.07 ± 542.52 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-1 β düzeyi (IL-6'nın aksine) daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.195$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi TNF- α düzeyi ortalama 217.36 ± 101.38 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi TNF- α düzeyi ortalama 189.82 ± 69.66 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen TNF- α düzeyi (IL-1 β gibi) daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.378$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-10 düzeyi ortalama 304.45 ± 138.16 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-10 düzeyi ortalama 323.28 ± 164.74 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-10 düzeyleri benzerdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.917$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-6 düzeyi ortalama 104.8 ± 92.8 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-6 düzeyi ortalama 1052.5 ± 1352.8 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-6 düzeyi daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.021$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-1 β düzeyi ortalama 983.6 ± 521.91 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-1 β düzeyi ortalama 924.61 ± 124.43 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda, oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-1 β düzeyleri benzerdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.959$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra TNF- α düzeyi ortalama 127.84 ± 67.71 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra TNF- α düzeyi ortalama 129.61 ± 28.2 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda, oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen TNF- α düzeyleri benzerdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.452$) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-10 düzeyi ortalama 230.6 ± 94.51 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve 7 gün içinde mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-10 düzeyi ortalama 206.69 ± 35.17 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, 7 gün içinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda, oXiris® membran

tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-10 düzeyleri benzerdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.795) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-6 düzeyi ortalama 627.8 ± 994.6 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-6 düzeyi ortalama 906.9 ± 1407.3 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-6 düzeyi daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.536) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-1 β düzeyi ortalama 1696.31 ± 995.05 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-1 β düzeyi ortalama 1409.71 ± 542.05 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-1 β düzeyi (IL-6'nın aksine) daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.536) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi TNF- α düzeyi ortalama 225.63 ± 119.04 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi TNF- α düzeyi ortalama 198.08 ± 65.58 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen TNF- α düzeyi (IL-1 β gibi) daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.494) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi öncesi IL-10 düzeyi ortalama 282.49 ± 151.81 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların tedavi öncesi IL-10 düzeyi ortalama

333.94±129.26 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi öncesi ölçülen IL-10 düzeyi (IL-6 gibi) daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.141) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-6 düzeyi ortalama 96±83.7 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-6 düzeyi ortalama 492.8±940.3 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-6 düzeyi daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.125) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-1β düzeyi ortalama 856.7±548.46 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-1β düzeyi ortalama 1086.91±353.57 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-1β düzeyi daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.044) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra TNF-α düzeyi ortalama 110.97±69.97 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra TNF-α düzeyi ortalama 145.41±47.81 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen TNF-α düzeyi daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.011) (Tablo 17)

oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-10 düzeyi ortalama 213.69 ± 101.3 pg/mL olarak ölçüldü. oXiris® membran tedavisi uygulanan ve taburculuğa kadar mortalite gelişen hastaların oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra IL-10 düzeyi ortalama 237.95 ± 68.82 pg/mL olarak ölçüldü. Sonuç olarak, taburculuğa kadar mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra ölçülen IL-10 düzeyleri benzerdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.206$) (Tablo 17)

Tablo 17: Hastaların Sitokin Düzeyleri ile Mortalite Arasındaki İlişki

	7 günde mortalite gelişmeyen	7 günde mortalite gelişen	p değeri
oXiris® Membran Tedavisi Öncesi Sitokin Düzeyi			
IL-6 (pg/mL)	720.1 ± 1223.8	956.7 ± 1220	0.683
IL-1 β (pg/mL)	1632.2 ± 843.54	1236.07 ± 542.52	0.195
TNF- α (pg/mL)	217.36 ± 101.38	189.82 ± 69.66	0.378
IL-10 (pg/mL)	304.45 ± 138.16	323.28 ± 164.74	0.917
oXiris® Membran Tedavisi Başlandıktan 72 Saat Sonrasındaki Sitokin Düzeyi			
IL-6 (pg/mL)	104.8 ± 92.8	1052.5 ± 1352.8	0.021*
IL-1 β (pg/mL)	983.6 ± 521.91	924.61 ± 124.43	0.959
TNF- α (pg/mL)	127.84 ± 67.71	129.61 ± 28.2	0.452
IL-10 (pg/mL)	230.6 ± 94.51	206.69 ± 35.17	0.795
	Taburculuğa kadar mortalite gelişmeyen	Taburculuğa kadar mortalite gelişen	p değeri
oXiris® Membran Tedavisi Öncesi Sitokin Düzeyi			
IL-6 (pg/mL)	627.8 ± 994.6	906.9 ± 1407.3	0.536
IL-1 β (pg/mL)	1696.31 ± 995.05	1409.71 ± 542.05	0.604
TNF- α (pg/mL)	225.63 ± 119.04	198.08 ± 65.58	0.494
IL-10 (pg/mL)	282.49 ± 151.81	333.94 ± 129.26	0.141
oXiris® Membran Tedavisi Başlandıktan 72 Saat Sonrasındaki Sitokin Düzeyi			
IL-6 (pg/mL)	96 ± 83.7	492.8 ± 940.3	0.125
IL-1 β (pg/mL)	856.7 ± 548.46	1086.91 ± 353.57	0.044*
TNF- α (pg/mL)	110.97 ± 69.97	145.41 ± 47.81	0.011*
IL-10 (pg/mL)	213.69 ± 101.3	237.95 ± 68.82	0.206

oXiris® membran tedavisine 16 hastada tedavi endikasyonu koyulduktan sonra 8 saat içinde başlandı. Bu hastalarda oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra 65 mmHg'lık OAB elde etmek için ihtiyaç duyulan NE dozu 0.14 ± 0.27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ idi. 14 hastada ise oXiris® membran tedavisine endikasyon koyulduktan 8 saat sonra başlandı. Bu hastalarda oXiris® membran tedavisi başlandıktan 72 saat sonra 65 mmHg'lık OAB elde etmek için ihtiyaç duyulan NE dozu ise 0.21 ± 0.37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ idi. Sonuç olarak, oXiris® membran tedavisine endikasyon koyulduktan sonra 8 saat içinde başlanan hastaların tedaviye başlandıktan 72 saat sonra 65 mmHg'lık OAB elde etmek için ihtiyaç duyulan NE dozu daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.594$) (Tablo 18)

Tablo 18: oXiris® Membran Tedavisine Başlama Zamanı ile NE Dozu Arasındaki İlişki

	8 saat içinde oXiris® membran tedavisi başlananlar (n=16)	8 saat sonra oXiris® membran tedavisi başlananlar (n=14)	p değeri
oXiris® Membran Tedavisi Başlandıktan 72 Saat Sonrasındaki NE Dozu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$)	0.14 ± 0.27	0.21 ± 0.37	0.594

oXiris® membran tedavi endikasyonu koyulduktan sonra 8 saat içinde tedaviye başlanan hastalarda vazoplejik şok kliniğinin düzelleme süresi 52.5 ± 23.9 saattir. oXiris® membran tedavi endikasyonu koyulduktan 8 saat sonra tedaviye başlanan hastalarda ise vazoplejik şok kliniğinin düzelleme süresi 85.9 ± 48.2 saattir. Sonuç olarak, oXiris® membran tedavisine endikasyon koyulduktan sonra 8 saat içinde başlanması vazoplejik şok kliniğinin daha erken düzelmesini sağladı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.045$) (Tablo 19)

Tablo 19: oXiris® Membran Tedavisine Başlama Zamanı ile Vazoplejik Şok Kliniğinin Düzeltme Süresi Arasındaki İlişki

	8 saat içinde oXiris® membran tedavisi başlananlar (n=16)	8 saat sonra oXiris® membran tedavisi başlananlar (n=14)	p değeri
Vazoplejik Şok Kliniğinin Düzeltme Süresi (saat)	52.5±23.9	85.9±48.2	0.045*

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde kritik hastalarda hiperinflamasyon durumunda gelişen vazoplejik şok, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Yoğun bakımda kritik hastalarda vazoplejinin en yaygın nedeni sepsistir, ancak vazopleji için enfeksiyon odağının olması şart değildir. Enfeksiyon olmasa bile vazoplejiye bağlı ciddi organ disfonksiyonları görülebilir[1]. Aşırı inflamasyon yaygın olarak CS olarak adlandırılır. CS ve ortaya çıkan sistemik yanıt çok geç teşhis edilir ve yetersiz tedavi edilirse klinik tablo, spesifik olmayan fiziksel semptomlardan çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir. CS patofizyolojisinde birçok sitokin rol almaktadır. IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF ve IL-18 CS' de sıklıkla yüksek seviyelere sahip olan önemli sitokinlerdir[108]. Aşırı sitokin salınımının erken tespiti hasta prognozu ve mortalite açısından çok önemlidir [108]. Son yıllarda; sitokin fırtınası gelişen hastalarda immünomodülasyonu sağlamak ve klinik sonuçları iyileştirmek için ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon teknikleri kullanılmaya başlanmıştır [10,11]. Sık kullanılan bu tekniklerden bir tanesi de **oXiris®** hemadsorbsiyon cihazıdır. AN69ST bazlı bir membran olan oXiris®, yüksek düzeyde endotoksin ve sitokin adsorbe etme özelliğine sahiptir. Sağladığı bu inflamasyon kontrolü ile organ disfonksiyonlarını azaltıp, hastalığın prognozunu iyi yönde etkileyeceği düşünülmektedir [10,12,193].

Çalışmada, yoğun bakımlarda mikrobiyolojik bulgusu olmayan, aşırı derecede yüksek sitokinlerle birlikte şiddetli bir hiperinflamatuar yanıt görülen ve buna bağlı organ disfonksiyonu gelişen kritik hastalarda ekstrakorporeal sitokin

hemadsorbsiyon tedavisinin hemodinami ve mortalite üzerine etkilerini değerlendirdik.

Öncelikle oXiris® membran tedavisi ile ateş etiyojisinde rol alan sitokin düzeylerinin azaltılması ve buna bağlı aksiller ateşin düşmesi (37.4 ± 0.8 'den 36.2 ± 0.2 'ye) beklediğimiz bir sonuçtu. Klinik olarak çoğu hastada, CS'nin başlangıcında ateş gelişir ve ciddi seyirlerde yüksek ateşe ilerleyebilir. Ateş, farklı mekanizmalar yoluyla IL-1, IL-6 veya TNF tarafından ortaya çıkarılabilir [136]. Ayrıca ısıtma ekipmanı olmadan SRRT sistemlerinin kullanımı hastalarda önemli bir ısı kaybına neden olmaktadır [197].

Kritik hastalarda yüksek düzey sitokinler; vasküler tonusun intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalarını etkileyerek vazoplejik şok, NE ihtiyacına ve taşikardi gelişmesine neden olur. Çalışmada bu patofizyolojinin ilk basamağındaki sitokinlerin oXiris® membran tedavisi ile adsorbe edilmesi hücre içi kalsiyum konsantrasyonun fizyolojik değerlere ve vasküler tonusun normale gelmesini sağlamıştır. Böylece hastaların OAB değerlerinde artış (50.8 ± 6.3 'ten 69.3 ± 17 'ye), kalp tepe atımında normal değerlere düşüş (117.7 ± 19.5 'ten 88 ± 20 'ye) ve normotansiyon için ihtiyaç duyulan NE dozunda düşüş (0.29 ± 0.35 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'dan 0.17 ± 0.32 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'ya) sağlanmıştır. 30 hastanın 24'ünde (%80) herhangi bir inotropik/vazopressör ilaca ihtiyaç kalmamıştır. Literatürde de OAB, kalp tepe atımı gibi hemodinamik parametrelerde olan bu düzelmenin görüldüğü birçok çalışma yer almaktadır [198,199].

Yaşlanma, bağışıklık sisteminin bozulması, hiperinflamatuvar tablolara daha duyarlı hale getirme ve aşılara zayıf tepkiler dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik değişikliğe yol açar. Yaşlanma sırasında genellikle çeşitli bağışıklık hücrelerinin bileşiminde ve fonksiyonlarında düşüş görülür. Yaşla birlikte naif ve bellek T hücreleri giderek azalır, klasik olmayan monositler artar, böylece immün yetmezlik gelişir. Bu immünolojik durum yaşlılığın 'inflamasyon' olarak adlandırılmasına neden olur [200]. Çalışmamızda vazoplejik şok kliniğı düzelen hastaların daha genç (57.8 ± 19.7) olması ve şokun çözülme süresinin yaşlı hastalarda (76.6 ± 13.9) artması, genç popülasyonun immünitesinin daha güçlü olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda oXiris® membran tedavisi; vazoplejik şokun çözülmesi, şokun en önemli biyobelirteci olan kan laktat düzeyinin de [19] anlamlı bir şekilde gerilemesini (4.36 ± 2.31 mmol/L'den 2.53 ± 2.75 mmol/L'ye) sağlamıştır. Kritik hastalarda hiperinflamasyon kaynaklı vazoplejik şoka bağlı gelişen doku perfüzyonundaki yetersizlik sonucu oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasında dengesizlik meydana gelir. Çalışmamızda oXiris® membran tedavisi ile hiperinflamasyon kontrol altına alındı ve vazoplejik şok – doku perfüzyon bozukluğu kaynaklı laktat artışının önüne geçildi.

Böbrek, proinflamatuvar mediyatörlere karşı çok hassas bir organ olup, aynı zamanda fonksiyon bozukluğunda görülen sistemik etkileri ile diğer organ yetmezliklerini de teşvik eder[201]. Çalışmada, hastalarda oXiris® membran tedavisinin sağladığı anti-inflamatuvar etki ile vazoplejik şokun erken evresinde sitokin üretiminin şiddetlenmesinin önüne geçilmiş olup, böbrek ve diğer organ yetmezliklerinin gelişmesi engellenmiştir. Böylece hastalarımızda kreatinin düzeyleri gerilemiş (2.33 ± 1.63 mg/dL'den 0.97 ± 0.74 mg/dL'ye), diürez miktarında da anlamlı artış (62.8 ± 51.6 ml/saatten 94.1 ± 64.5 ml/saate) sağlanmıştır.

Hiperinflamasyon tanısında kullanılan önemli biyobelirteçlerden olan CRP ve PCT'den, PCT her ne kadar bakteriyemiye bağlı hiperinflamatuvar durumlarda çok yükselse de, non-enfeksiyöz hiperinflamasyonda da normal değerlerin üstünde seyreder[202–204]. Çalışmamızda her iki biyobelirtecin sitokin adsorbsiyonu tedavisinin sağladığı anti-inflamatuvar etki ile kan düzeylerinin düşmüştür (CRP 226.6 ± 103.3 mg/L'den 122.6 ± 71.7 mg/L'ye, PCT 1.03 ± 0.6 µg/L'den 0.58 ± 0.33 'ye). AN69 membranının cut-off değeri 35-40 kDa [205] ve PCT'nin moleküler ağırlığı 14.5 kDa [206], CRP'nin moleküler ağırlığı yaklaşık 25 kDa'dır [207]. oXiris® membran tedavisi sonrası PCT ve CRP değerlerindeki önemli düşüşü, PCT'nin ve CRP'nin moleküler ağırlığının oXiris® membranının cut-off değerinden oldukça düşük olmasına ve membranın yüksek adsorbsiyon kapasitesine sahip olmasına bağladık. Ayrıca, IL-6 hepatik CRP üretimine yol açan birincil sitokindir[208], çalışmada oXiris® membran tedavisinin IL-6'nın azalan seviyeleri ile ilişkili olduğunu gözlemledik ve bu da CRP seviyelerinde azalmaya yol açmıştır. Septik şoklu hastalarda oXiris® ile SRRT yapılan randomize kontrollü bir çalışmada,

oXiris® grubunda PCT ve IL-6 konsantrasyonu, oXiris® grubunda CRRT öncesi seviyelere kıyasla tedaviden sonra önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [209]. COVID – 19 hastalarında oXiris® ile SRRT yapılan bir vaka serisinde tedavi ile IL-1 β, IL-6, IL-10 ve CRP seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [210]. Septik şoklu hastalarda Cytosorb® ile sitokin adsorbsiyonu yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise, Cytosorb®'un 5 – 60 kDa adsorbsiyon yüzeyine sahip olması nedeniyle PCT (14,5 kDa) konsantrasyonu Cytosorb® grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşmüş, ancak CRP konsantrasyonu CRP'nin dolaşımında genellikle pentamer olarak bulunması nedeniyle CytoSorb® tarafından pentamerik CRP adsorbe edilememiş, sadece monomerik CRP adsorbe edilmiş, bu nedenle CRP konsantrasyonu CytoSorb® ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir [207].

Uzun süreli SVVHDF tedavisi alan hastalarda anemi ve trombositopeni beklenebilir. Çalışmamızda 96.8±54 saatlik SVVHDF tedavisi alan hastalarımızda ekstrakorporeal kan kaybı ve ekstrakorporeal mekanik hemoliz [211] nedeniyle anemi (hemoglobin 10.4±2.35 g/dL'den 9.2±1.8 g/dL'ye) görüldü. Trombosit değerlerinde de düşüş (196.8±98.9 10³/mm³'ten 137.9±85.8 10³/mm³'e) görüldü. SRRT alan erişkinlerde advers olayları değerlendiren retrospektif bir çalışmada, 595 hastanın %31' inde 10 g/dL'den düşük hemoglobin olarak tanımlanan yeni başlayan anemi görülmüştür [211]. SRRT alan hastalarda trombositopeni birçok mekanizma ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda AN69 membran özelliğine sahip olan oXiris® filtresi kullanılmıştır. Kan hücreleri ve AN69 membranının etkileşimi trombosit aktive edici faktörü (PAF) uyarır. PAF, trombosit aktivasyonuna neden olur, aktive olan trombositlerden salınan tromboksan ve prostaglandinler trombositopeniye neden olur [212]. oXiris® filtresinin tıkanmaması için antikoagülasyon amacıyla heparin veya sitrat kullanılır. Heparin ilişkili trombositopeni (HİT) de hastalarımızda trombositopeni görülmesinin bir diğer nedenidir. Heparinin tetiklediği immun yanıt sonucu trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu gelişir ve yukarıda bahsedilen mekanizma ile trombositopeni gelişir [213]. Ayrıca diyaliz membranlarında da trombosit birikimi ve buna bağlı trombositopeni görülebilmektedir. *In vitro* sistemde trombositlerin diyaliz membranlarında birikimini gösteren çalışmalar mevcuttur [212]. Çalışmamızda nötrofil yüzdesi (86.3±5'ten 78.9±10.7'ye) ve lökosit

düzeylerinde ($14.6 \pm 6.4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ 'ten $12.7 \pm 7.3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ 'e) görülen azalmayı da hem sitokin eliminasyonu ile inflamasyonun azalması hem de oXiris® membranının kan ile teması sonucu aktive olan kompleman sisteminin neden olduğu lökopeni [212] ile açıklayabiliriz. Ayrıca, AN69 membranının neden olduğu PAF üretimi de lökopeniye neden olmaktadır [212].

Sitokin fırtınasında, alveolar hasar, alveolar kapiller membranda permeabilite artışı ve proteinden zengin alveolar ödem görülebilir. Bu patoloji birçok hastada mekanik ventilasyon gerektirebilecek $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının düştüğü hipoksemi yaratır, tedavi edilmezse tablo ARDS'ye ilerleyebilir [214]. Çalışmamızda, oXiris® membran tedavisi ile alveolar hasara neden olan proinflamatuvar sitokinler elimine edilmiş, pulmoner gaz değişimi ve oksijenizasyon indeksinde artış (267.8 ± 97 'den 354.3 ± 111.8 'e) sağlanmış ve entübe takip edilen 22 hastanın 7'sinde (%23.3) "weaning" için önemli parametrelerden biri olan gereken yeterli $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranına ulaşılmış ve "weaning" başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Ayrıca oksijenizasyondaki düzelme, her solukta dokulara daha fazla oksijen ulaşmasını sağlamış ve hastaların dakikadaki solunum sayısının (20 ± 4.8 'den 15.6 ± 3 'e) daha fizyolojik değerlere gelmesini sağlamıştır. oXiris® hemofiltresi ultrafiltrasyona da imkan sağladığı için sitokin fırtınasının yarattığı akciğer ödemi tablosunun önüne geçilmiştir, bu da oksijenizasyona katkı sağlamıştır. Birçok çalışmada, COVID – 19'un yarattığı sitokin fırtınasına bağlı gelişen ARDS (CARDS) 'de, hastalara uygulanan ekstrakorporeal sitokin eliminasyonu tedavisi ile hastaların $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranlarında artış görülmüştür [215].

Sitokin uzaklaştırma etkinliğinin sitokinlerin moleküler ağırlığına, ekstrakorporeal kan saflaştırma tekniklerine ve membran gözenek boyutlarına bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Sitokinlerin moleküler ağırlığı ne kadar küçükse, SRRT'de o kadar fazla sitokin çıkarılacaktır. Çalışmamızda kullanılan oXiris® membranın (AN69ST) eşik değeri 35–40 kDa'dır [216] ve IL-1 β 'in moleküler ağırlığı 17 kDa, IL-6'nın 26 kDa, IL-10'un 35-40 kDa ve TNF- α 'nın 51 kDa'dır [217]. Bu nedenle çalışmamızda AN69 membranının eşik değeri sınırları içerisinde olması nedeniyle IL-6 (767.3 ± 1205.7 pg/mL'den 294.4 ± 686.3 pg/mL'ye) ve IL-1 β (1553.01 ± 800.67 pg/mL'den 971.8 ± 468.27 pg/mL'ye), eşik değer sınırında olması nedeniyle de IL-10

(308.21±140.99 pg/mL'den 225.82±85.98 pg/mL'ye) SRRT ile uzaklaştırılabildiği. TNF- α ise membranın eşik değerinin dışındadır. Ancak oXiris® membranının standart AN69 membrandan farklı olarak sitokinler için yüksek geçirgenliğe sahip polietilenimin yüzey işlemine sahip olması tüm pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin kan düzeylerinin azalmasını ve inflammatuar yanıtın azalmasını sağlamıştır [13,14]. Böylece TNF- α düzeylerinde de (211.85±95.46 pg/mL'den 128.19±61.43 pg/mL'ye) bu mekanizma azalma görülmüştür. Literatürde, septik şok ve COVID-19 hastalarında oXiris® membranının hem sitokin hem endotoksinler için yüksek adsorpsiyona sahip olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [218,219]. İnflamatuar mediatörlerin hemadsorbsiyon cihazları tarafından adsorpsiyonunun in vitro karşılaştırıldığı bir çalışmada; endotoksin adsorpsiyonu, oXiris® ve Toraymyxin® ile gözlenmiş, ancak CytoSorb® ile gözlenmemiş, endotoksin giderme en hızlı Toraymyxin® ile olmuştur, pro-/anti-inflamatuar sitokinlerin ve diğer inflammatuar mediatörlerin uzaklaştırılma oranları ise oXiris® ve CytoSorb® arasında benzer ve Toraymyxin®'e göre daha yüksek bulunmuştur. oXiris®'in, hem endotoksin hem de sitokin adsorbe edebilen tek cihaz olduğu tespit edilmiştir [12]. Çalışmamızda literatürdeki hasta popülasyonlarından daha farklı bir hasta popülasyonu – mikrobiyolojik bulgusu olmayan vazoplejik şoklu hastalar - üzerinde oXiris® membranının sitokinleri adsorbe etme teknolojisi gösterilmiştir.

Sitokin fırtınasının sistemik etkilerinden biri de olan nöropsikiyatrik değişikliklerdir (konfüzyon, deliryum, nöbet, vb.). Sitokin fırtınasının yarattığı nöroinflamasyon tablosu ekstrakorporeal sitokin eliminasyonu tedavisi ile gerilemiştir. GKS 15 olan hasta sayısı oXiris® membran tedavisi başladıktan 72 saat sonra 2'den (%6.7), 9'a (%30) yükselmiştir. Literatürde de, zehirlenmelere bağlı gelişen ensefalopatide, hepatik ensefalopatide, septik ensefalopatide, akut serebrovasküler olaylarda uygulanan sitokin adsorbanlı SRRT'nin kognitif fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur [220–223].

Yoğun bakım ünitesinde şok gibi kritik hastalığı olan hastalarda organ işlevi çok hızlı değişebileceğinden, organ işlev bozukluğunun basit varlığı veya yokluğu yerine bir zaman sürecini tanımlamak için SOFA skoru düzenli olarak

kullanılmaktadır [106,107]. Hastalarda oXiris® membran tedavisi ile SOFA skorunda düşüş (8.33 ± 2.29 'den 4.9 ± 3.22 'ye) gözlenmiştir, çünkü SOFA skorunda yer alan NE dozu, PaO_2/FiO_2 oranı, nörolojik durum, OAB gibi birçok parametrede iyileşme sağlanmıştır. Organ fonksiyonlarındaki bu iyileşmeyi objektif olarak gösteren SOFA skorundaki düşüş, literatürdeki sepsis nedeniyle çoklu organ yetmezliği gelişen ve oXiris® membran tedavisi başlanan çalışmalarda da gözlenmiştir [10,218,224].

İnflamatuvar faktörlerin dolaşımdaki yarı ömrünün sadece birkaç dakika olması, organ yetmezliğinin önüne geçmek için çok fazla zamanın olmadığını, bu nedenle vakalarda inflamatuvar faktörleri hedef alan hemadsorbsiyon tedavisinin erken dönemde düşünülmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tedavi zamanlamasının hasta prognozu ve mortalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Vazoplejik şoku çözülen hastalarımızda tedaviye daha erken (9.4 ± 4.6 saat) başlandığı, erken tedavinin normotansiyon için ihtiyaç duyulan NE dozunu daha çok (0.14 ± 0.27 $\mu\text{g/kg/dk}$) azalttığı ve şokun erken çözülmesini sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca erken tedavi ile sitokinlerin organlar üzerindeki yıkıcı etkisine erken müdahale sağlanmış, bu sayede organ yetmezliklerinin azaldığı ve SOFA skorunda daha fazla bir düşüş olduğu görülmüştür. Dolayısıyla 7 gün içinde ya da taburculuğa kadar mortal seyreden hastalarda da tedaviye daha geç başlandığı tespit edilmiştir. Literatürde, oXiris® membran ile hemoadsorbsiyon tedavisinde zamanlamanın da önemli bir faktör olduğunu belirten birçok çalışma vardır. oXiris® membran tedavisi uygulanan septik hastalarda tedaviye endikasyon koyulduktan sonra ilk 3 saatte başlandığında SOFA skorunda ve vazopressör azalmasında daha büyük gelişmeler gözlemlenmişlerdir [232]. Başka bir çalışmada da oXiris® membran tedavisi başlatma süresi daha kısa olanlarda mortalitenin daha az olduğu görülmüştür[10]. Şiddetli COVID-19 hastalarında hemadsorbsiyon tedavilerinin erken uygulanmasının daha iyi etkinlik sağladığını ve hemodinamiği stabilize ettiğini ve çoklu organ yetmezliğini iyileştirdiğini gösteren çalışma da mevcuttur[225]. Sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin optimal zamanlaması için net bir veri yoktur, ancak çalışmada oXiris® membran tedavisi süresinin, tedavi zamanlaması kadar prognoz ve mortalitede etkili olmadığı da görülmüştür. 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda (52.2 ± 34.6 saat tedavi), gelişmeyen hastalara (108 ± 52.6 saat tedavi) göre

oXiris® membran tedavisinin daha az saat uygulandığı ancak taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalar (92.3 ± 60.8 saat tedavi) ile gelişmeyen hastalardaki (96.4 ± 48.4 saat tedavi) oXiris® membran tedavisi süresinin birbirine benzer olduğu tespit edilmiştir. Literatürde, sitokin filtreli SRRT’de hemadsorbsiyon seans sayısının ya da süresinin hastalığın prognozuna etkisini gösteren veri yoktur. Çalışmamızda tedavi süresinin artmasıyla daha fazla miktarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin temizlenmesi, hipersitokineminin yarattığı sistemik etkileri ortadan kaldırarak sadece 7 günlük mortaliteyi olumlu yönde etkilemiştir, taburculuğa kadar olan mortalitede herhangi bir fark görülmemiştir. Sitokin filtreli SRRT’de hemadsorbsiyon seans sayısının ya da süresinin mortalite üzerine etkisi konusunda net bir veri olmadığından daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 7 gün içinde mortalite gelişen hastalarda oXiris® membran tedavisi sonrası ölçülen IL-6 düzeyi yüksek (1052.5 ± 1352.8 pg/mL) saptanmıştır. İnflamatuvar yanıtın ve sitokin fırtınasının patofizyolojik özelliklerinin önemli bir aracısı olan IL-6’nın hiperinflamatuvar durumun ciddiyeti, kötüleşmesi ve mortalite ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Septik akut böbrek hasarı gelişen hastalarda böbrek yetmezliğinin ciddiyetinin ve mortalitenin IL-6 düzeyi ile korele olduğu saptanmış ve bu hastalarda uygulanan hemadsorbsiyon tedavisiyle IL-6 düzeyleri azalmış, organ işlev bozukluğunda iyileşme olduğu görülmüştür [226]. IL-6 düzeyi koroner arter kalsifikasyonunun ilerlemesi ve mortalite gelişmesi ile de ilişkilidir [227]. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların meta-analizlerinde IL-6 antagonistlerinin uygulanması, mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir [228]. Endojen pirojen olarak görev yapan IL-1 β ’nın, makrofajlardan IL-6 salgılanmasının güçlü bir indükleyicisidir [138]. Çalışmamızda taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda oXiris® membran tedavisi sonrası ölçülen IL-1 β düzeyi yüksek (1086.91 ± 353.57 pg/mL) bulunmuştur. Literatürde IL-1 β ’nin mortalite ile ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. 1228 hasta ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, major abdominal cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan kritik hastalarda yüksek IL-1 β düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur [229].

Çalışmamızda taburculuğa kadar mortalite gelişen hastalarda (145.41 ± 47.81 pg/mL), gelişmeyenlere (110.97 ± 69.97 pg/mL) göre oXiris® membran tedavisi sonrası ölçülen TNF- α düzeyi daha yüksek bulundu. İnflamasyon, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz sırasında anahtar rol oynayan güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α için çıkan bu sonuç şaşırtıcı değildir. Literatürde de yüksek düzey TNF- α 'nın mortalite ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Şiddetli ve kritik COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatan hastaların mortalitesinde TNF- α 'nın rolünün araştırıldığı bir çalışmada, analiz edilen proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-8 ve IL-6) arasında TNF- α , şiddetli veya kritik COVID-19'lu hastaların ölümü ve hastalığın ciddiyeti için bir risk faktörü olarak görülmüştür [230]. Hastanede yatan kanserli hastalarda IL-6 ve TNF- α 'nın mortalite ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise; yüksek düzey IL-6 ve TNF- α 'nın görüldüğü hastalarda ölme olasılığı diğer hastalara göre 6 kat fazla görülmüştür [231].

Bu çalışma, yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon dışı sebeplerden hiperinflamasyona bağlı vazoplejik şok gelişen kritik hastalarda ekstrakorporeal sitokin eliminasyonu için kullanılan oXiris® membranının hemodinami ve mortalite üzerine etkilerini araştırmış ve analiz etmiştir. Sonuçlar, oXiris® membran tedavisi kalp hızı, solunum hızı, NE dozu, laktik asit, CRP, WBC, kreatinin, PCT, sitokin düzeyleri ve SOFA skorunun tedaviden 3 gün sonra, tedavi öncesine göre kritik derecede düşük olduğunu göstermiştir. Sitokin seviyelerindeki azalma, katekolamin desteğinin azalmasıyla ve hemodinamik parametrelerin stabilizasyonu ile paraleldir. oXiris® membranlı SRRT teknolojisi, hastaların hemodinamik göstergelerini, oksijenizasyonu ve bilinç durumunu etkili bir şekilde iyileştirebilir, laktik asit seviyesini etkili bir şekilde azaltabilir. oXiris® membranının sitokinleri etkili bir şekilde adsorbe edebildiği, böylece vücudun iltihaplanmasını iyileştirebildiği, inflamatuvar faktörlerin neden olduğu kademeli reaksiyonu hızla rahatlattığı ve böylece hastaların tedavi sonucunun iyileştirilebildiği düşünülmektedir [16,195].

Çalışmamız mikrobiyolojik bulgusu bulunmayan, sepsis dışı sebeplerden hiperinflamasyona bağlı vazoplejik şok gelişen kritik hastalarda sitokin adsorbanlı hemadsorbsiyon tedavisinin rolünü araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızdan elde

edilen bulgular, bu hastaların yönetiminde yeni öneri sunmaktadır, ayrıca oXiris® kullanımı konusunda yüksek düzeyde kanıt olmamasına rağmen klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir müdahaleye ilişkin önemli veriler sağlar. Çalışmamızın ikincil sonucu, hiperinflamasyona bağlı vazoplejik şok gelişen kritik hastalarda sitokin adsorbanlı hemadsorbsiyon tedavisinin erken kullanımının faydaları üzerinedir. Bu hasta popülasyonundan bu sonucun elde edildiği ilk çalışmadır. Literatürde, prospektif gözlemsel yürütülen ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon tedavisi ile ilgili bu kadar geniş hasta indeksinin gözlemlendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sınırlamaları ise; sitokin adsorbanlı hemadsorbsiyon tedavisi olmayan vazoplejik şok gelişen kritik hastaların kontrol grubu olarak dahil etmemesidir. Bu nedenle, bu ortamda sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin faydalarını sonuçlandırmak oldukça zordur. Bununla birlikte, çalışmamız sadece septik şok hastalarında değil mikrobiyolojik bulgusu olmayan vazoplejik şok hastalarında da organ disfonksiyonunu hafifletmede sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin etkisini incelemek için bir başlangıç noktası olabilir. Çalışma tek merkezli ve sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmadır; dolayısıyla genellenebilirlik sınırlıdır, tüm vakalara oXiris® membran tedavisinin erken başlanamaması nedeniyle tedavi zamanlamasının prognoz ve mortaliteye etkisi konusunda net bir veriye ulaşılamamıştır. İleri çalışmalar, sitokin hemadsorbsiyon tedavisinin zamanlamasına odaklanmalıdır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde mikrobiyolojik bulgusu olmayan hiperinflamasyona bağlı vazoplejik şok gelişen kritik hastalarda sitokin adsorbanlı hemadsorbsiyon tedavisinde kullanılan oXiris® membranının çoğu sitokin ve proinflamatuvar mediatörler için geniş adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu, organ fonksiyon bozukluklarını düzelterip vazoplejik şokun çözülmesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, vazoplejik şoku çözülen hastalara oXiris® membran tedavisinin daha erken başlandığı, tedavisi erken başlanan hastalarda vazoplejik şok çözülme süresinin daha kısa ve ihtiyaç duyulan NE dozunun daha az olduğu ve

mortalite gelişmeyen hastalara tedavinin daha erken başlandığı gösterilmiştir. oXiris® ile sitokin hemadsorbsiyonu tedavisi konusunda, bağışıklık hücresi aktivasyonunu ve organ hasarını azaltma açısından sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda ve tedavinin zamanlaması konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

- [1] S. Lambden, B. C. Creagh-Brown, J. Hunt, C. Summers, and L. G. Forni, “Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock,” *Crit Care*, vol. 22, no. 1, Jul. 2018, doi: 10.1186/S13054-018-2102-1.
- [2] J. J. Oppenheim, “Cytokines: past, present, and future,” *Int J Hematol*, vol. 74, no. 1, pp. 3–8, 2001, doi: 10.1007/BF02982543.
- [3] R. Karki and T. D. Kanneganti, “The ‘Cytokine Storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects,” *Trends Immunol*, vol. 42, no. 8, p. 681, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.IT.2021.06.001.
- [4] G. L. Plosker and D. P. Figgitt, “Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia,” *Drugs*, vol. 63, no. 8, pp. 803–843, 2003, doi: 10.2165/00003495-200363080-00005.
- [5] D. T. Teachey *et al.*, “Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy,” *Blood*, vol. 121, no. 26, pp. 5154–5157, Jun. 2013, doi: 10.1182/BLOOD-2013-02-485623.
- [6] S. J. C. van der Stegen *et al.*, “Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity?,” *J Immunol*, vol. 191, no. 9, pp. 4589–4598, Nov. 2013, doi: 10.4049/JIMMUNOL.1301523.
- [7] D. W. Lee *et al.*, “Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome,” *Blood*, vol. 124, no. 2, pp. 188–195, Jul. 2014, doi: 10.1182/BLOOD-2014-05-552729.
- [8] R. H. Rouce, “The earlier the better: timely mitigation of CRS,” *Blood*, vol. 134, no. 24, pp. 2119–2120, Dec. 2019, doi: 10.1182/BLOOD.2019003618.
- [9] D. C. Fajgenbaum and C. H. June, “Cytokine Storm,” *N Engl J Med*, vol. 383, no. 23, p. 2255, Dec. 2020, doi: 10.1056/NEJMRA2026131.

- [10] V. Schwindenhammer *et al.*, “oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres,” *Blood Purif*, vol. 47, no. Suppl3, pp. 29–35, Apr. 2019, doi: 10.1159/000499510.
- [11] M. E. Broman, F. Hansson, J. L. Vincent, and M. Bodelsson, “Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study,” *PLoS One*, vol. 14, no. 8, p. e0220444, Aug. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0220444.
- [12] B. Malard, C. Lambert, and J. A. Kellum, “In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices,” *Intensive Care Med Exp*, vol. 6, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/S40635-018-0177-2.
- [13] S. R. Finfer, J.-L. Vincent, D. C. Angus, and T. Van Der Poll, “Severe Sepsis and Septic Shock,” <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>, vol. 369, no. 9, pp. 840–851, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMRA1208623.
- [14] U. Jaffer, R. G. Wade, and T. Gourlay, “Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review,” *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, vol. 2, no. 3, p. 161, 2010, Accessed: Feb. 03, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC3484588/
- [15] E. Esteban, R. Ferrer, L. Alsina, and A. Artigas, “Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge,” *Mediators Inflamm*, vol. 2013, p. 12, 2013, doi: 10.1155/2013/507539.
- [16] J. L. Vincent *et al.*, “Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on ‘sepsis-related problems’ of the European Society of Intensive Care Medicine,” *Crit Care Med*, vol. 26, no. 11, pp. 1793–1800, 1998, doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
- [17] S. R. Finfer, J.-L. Vincent, and D. De, “Circulatory Shock,” <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>, vol. 369, no. 18, pp. 1726–1734, Oct. 2013, doi: 10.1056/NEJMRA1208943.
- [18] D. de Backer, “Detailing the cardiovascular profile in shock patients,” *Crit Care*, vol. 21, no. Suppl 3, Dec. 2017, doi: 10.1186/S13054-017-1908-6.
- [19] H. Yang, L. Du, and Z. Zhang, “Potential biomarkers in septic shock besides lactate,” *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 245, no. 12, pp. 1066–1072, Jun. 2020, doi: 10.1177/1535370220919076.
- [20] B. Levy, C. Fritz, E. Tahon, A. Jacquot, T. Auchet, and A. Kimmoun, “Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future,” *Crit Care*, vol. 22, no. 1, Feb. 2018, doi: 10.1186/S13054-018-1967-3.
- [21] S. A. Sterling *et al.*, “Characteristics and Outcomes of Patients with Vasoplegic Versus Tissue Dysoxic Septic Shock,” *Shock*, vol. 40, no. 1, p. 11, Jul. 2013, doi: 10.1097/SHK.0B013E318298836D.
- [22] G. Hernández, F. MacHado, and G. Ospina-Tascón, “Defining Septic Shock,” *JAMA*, vol. 316, no. 4, pp. 454–455, Jul. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.6137.
- [23] Z. Cao, Y. Gao, and G. Tao, “Vasoplegic syndrome during liver transplantation,” *Anesth Analg*, vol. 108, no. 6, pp. 1941–1943, 2009, doi: 10.1213/ANE.0B013E3181A286FC.

- [24] T. C. Anandaswamy, G. C. Rajappa, and H. Krishnamachar, "Vasoplegic syndrome during Whipple procedure," *J Clin Anesth*, vol. 36, pp. 151–152, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.JCLINANE.2016.10.042.
- [25] U. Förstermann and T. Münzel, "Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace," *Circulation*, vol. 113, no. 13, pp. 1708–1714, Apr. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
- [26] M. D. Seddon, P. J. Chowienczyk, S. E. Brett, B. Casadei, and A. M. Shah, "Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo," *Circulation*, vol. 117, no. 15, pp. 1991–1996, Apr. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540.
- [27] M. Lange, P. Enkhbaatar, Y. Nakano, and D. L. Traber, "Role of nitric oxide in shock: The large animal perspective," *Frontiers in Bioscience*, vol. 14, no. 5, pp. 1979–1989, Jan. 2009, doi: 10.2741/3357/PDF.
- [28] S. L. Dorris and R. S. Peebles, "PGI 2 as a regulator of inflammatory diseases," *Mediators Inflamm*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/926968.
- [29] S. Narumiya, Y. Sugimoto, and F. Ushikubi, "Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions," *Physiol Rev*, vol. 79, no. 4, pp. 1193–1226, 1999, doi: 10.1152/PHYSREV.1999.79.4.1193/ASSET/IMAGES/LARGE/9J0490034007.JPEG.
- [30] H. C. Parkington, H. A. Coleman, and M. Tare, "Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization," *Pharmacol Res*, vol. 49, no. 6, pp. 509–514, Jun. 2004, doi: 10.1016/J.PHRS.2003.11.012.
- [31] M. M. Sellers and J. N. Stallone, "Sympathy for the devil: The role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 294, no. 5, May 2008, doi: 10.1152/AJPHEART.01318.2007.
- [32] E. Ricciotti and G. A. Fitzgerald, "Prostaglandins and inflammation," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 31, no. 5, pp. 986–1000, May 2011, doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- [33] T. Yamada *et al.*, "Thromboxane A2 regulates vascular tone via its inhibitory effect on the expression of inducible nitric oxide synthase," *Circulation*, vol. 108, no. 19, pp. 2381–2386, Nov. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000093194.21109.EC.
- [34] J. J. Boffa, A. Just, T. M. Coffman, and W. J. Arendshorst, "Thromboxane receptor mediates renal vasoconstriction and contributes to acute renal failure in endotoxemic mice," *J Am Soc Nephrol*, vol. 15, no. 9, pp. 2358–2365, Sep. 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000136300.72480.86.
- [35] W. Oettinger, B. A. Peskar, and H. G. Beger, "Profiles of endogenous prostaglandin F2 alpha, thromboxane A2 and prostacyclin with regard to cardiovascular and organ functions in early septic shock in man," *Eur Surg Res*, vol. 19, no. 2, pp. 65–77, 1987, doi: 10.1159/000128683.
- [36] M. Yanagisawa *et al.*, "A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells," *Nature*, vol. 332, no. 6163, pp. 411–415, 1988, doi: 10.1038/332411A0.
- [37] T. F. Luscher and M. Barton, "Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs," *Circulation*, vol. 102, no. 19, pp. 2434–2440, Nov. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.102.19.2434.

- [38] M. M. Hynynen and R. A. Khalil, "The vascular endothelin system in hypertension--recent patents and discoveries," *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, vol. 1, no. 1, pp. 95–108, 2006, doi: 10.2174/157489006775244263.
- [39] M. E. Yeager, D. D. Belchenko, C. M. Nguyen, K. L. Colvin, D. D. Ivy, and K. R. Stenmark, "Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells," *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 46, no. 1, pp. 14–22, Jan. 2012, doi: 10.1165/RCMB.2010-0506OC.
- [40] A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk, B. Skibska, and A. Goraca, "The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis," *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, vol. 63, no. 1, pp. 41–52, Oct. 2015, doi: 10.1007/S00005-014-0310-1/TABLES/4.
- [41] L. Li *et al.*, "Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse," *FASEB J*, vol. 19, no. 9, pp. 1196–1198, Jul. 2005, doi: 10.1096/FJ.04-3583FJE.
- [42] C. Szabó, "Hydrogen sulphide and its therapeutic potential," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 6, no. 11, pp. 917–935, Nov. 2007, doi: 10.1038/NRD2425.
- [43] J. R. Koenitzer *et al.*, "Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 292, no. 4, Apr. 2007, doi: 10.1152/AJPHEART.01193.2006.
- [44] D. C. Dorman, F. J. M. Moulin, B. E. McManus, K. C. Mahle, R. A. James, and M. F. Struve, "Cytochrome oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: correlation with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung, and nasal epithelium," *Toxicol Sci*, vol. 65, no. 1, pp. 18–25, 2002, doi: 10.1093/TOXSCI/65.1.18.
- [45] H. Laggner *et al.*, "The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells," *J Hypertens*, vol. 25, no. 10, pp. 2100–2104, 2007, doi: 10.1097/HJH.0B013E32829B8FD0.
- [46] M. Y. Ali *et al.*, "Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide?," *Br J Pharmacol*, vol. 149, no. 6, pp. 625–634, Nov. 2006, doi: 10.1038/SJ.BJP.0706906.
- [47] R. Hosoki, N. Matsuki, and H. Kimura, "The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 237, no. 3, pp. 527–531, Aug. 1997, doi: 10.1006/BBRC.1997.6878.
- [48] D. W. Landry and J. A. Oliver, "The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog," *J Clin Invest*, vol. 89, no. 6, pp. 2071–2074, 1992, doi: 10.1172/JCI115820.
- [49] N. W. Davies, "Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle by intracellular protons," *Nature*, vol. 343, no. 6256, pp. 375–377, 1990, doi: 10.1038/343375A0.
- [50] E. C. Keung and Q. Li, "Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes," *J Clin Invest*, vol. 88, no. 5, pp. 1772–1777, 1991, doi: 10.1172/JCI115497.

- [51] E. Fabbri, A. C. Puviani, C. Ottolenghi, and A. Capuzzo, "Identification of alpha-adrenergic receptors in catfish liver and their involvement in glucose release.," *Gen Comp Endocrinol*, vol. 95, no. 3, pp. 457–63, Sep. 1994, doi: 10.1006/gcen.1994.1145.
- [52] B. L. Roth and J. A. Spitzer, "Altered hepatic vasopressin and alpha 1-adrenergic receptors after chronic endotoxin infusion," <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1987.252.5.E699>, vol. 252, no. 5, 1987, doi: 10.1152/AJPENDO.1987.252.5.E699.
- [53] A. Beishuizen, L. G. Thijs, and I. Vermes, "Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma," *Intensive Care Med*, vol. 27, no. 10, pp. 1584–1591, 2001, doi: 10.1007/S001340101073.
- [54] P. W. F. Hadoke, J. Iqbal, and B. R. Walker, "Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease," *Br J Pharmacol*, vol. 156, no. 5, pp. 689–712, Mar. 2009, doi: 10.1111/J.1476-5381.2008.00047.X.
- [55] H. Prigent, V. Maxime, and D. Annane, "Clinical review: corticotherapy in sepsis," *Crit Care*, vol. 8, no. 2, pp. 122–129, Apr. 2004, doi: 10.1186/CC2374.
- [56] P. W. F. Hadoke, L. Macdonald, J. J. Logie, G. R. Small, A. R. Dover, and B. R. Walker, "Intra-vascular glucocorticoid metabolism as a modulator of vascular structure and function," *Cell Mol Life Sci*, vol. 63, no. 5, pp. 565–578, Mar. 2006, doi: 10.1007/S00018-005-5427-2.
- [57] S. Schroeder *et al.*, "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone," *Crit Care Med*, vol. 29, no. 2, pp. 310–316, 2001, doi: 10.1097/00003246-200102000-00017.
- [58] P. E. Marik and G. P. Zaloga, "Adrenal insufficiency during septic shock," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 1, pp. 141–145, Jan. 2003, doi: 10.1097/00003246-200301000-00022.
- [59] A. Soni *et al.*, "Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels," *Am J Med*, vol. 98, no. 3, pp. 266–271, 1995, doi: 10.1016/S0002-9343(99)80373-8.
- [60] D. Annane *et al.*, "Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock," *JAMA*, vol. 288, no. 7, pp. 862–871, Aug. 2002, doi: 10.1001/JAMA.288.7.862.
- [61] D. Annane, V. Sébille, and E. Bellissant, "Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome," *Crit Care Med*, vol. 34, no. 1, pp. 22–30, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194723.78632.62.
- [62] C. L. Sprung *et al.*, "Hydrocortisone therapy for patients with septic shock," *N Engl J Med*, vol. 358, no. 2, pp. 111–124, Jan. 2008, doi: 10.1056/NEJMOA071366.
- [63] D. W. Landry *et al.*, "Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1122–1125, 1997, doi: 10.1161/01.CIR.95.5.1122.
- [64] L. K. Barrett, M. Singer, and L. H. Clapp, "Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock," *Crit Care Med*, vol. 35, no. 1, pp. 33–40, 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD.
- [65] X. Monnet and J. L. Teboul, "My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects?," *Ann Intensive Care*, vol. 8, no. 1, 2018, doi: 10.1186/S13613-018-0400-Z.

- [66] X. Monnet and J. L. Teboul, "Assessment of fluid responsiveness: recent advances," *Curr Opin Crit Care*, vol. 24, no. 3, pp. 190–195, Jun. 2018, doi: 10.1097/MCC.0000000000000501.
- [67] M. Jozwiak, O. Hamzaoui, X. Monnet, and J. L. Teboul, "Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization," *Minerva Anesthesiol*, vol. 84, no. 8, pp. 987–992, Aug. 2018, doi: 10.23736/S0375-9393.18.12422-9.
- [68] M. L. N. G. Malbrain, N. van Regenmortel, and R. Owczuk, "It is time to consider the four D's of fluid management," *Anaesthesiol Intensive Ther*, vol. 47 Spec No, no. 1, pp. s1–s5, Mar. 2015, doi: 10.5603/AIT.A2015.0070.
- [69] F. van Haren, "Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept?," *Crit Care*, vol. 21, no. Suppl 3, Dec. 2017, doi: 10.1186/S13054-017-1909-5.
- [70] "Use of vasopressors and inotropes - UpToDate." https://www.uptodate.com/contents/use-of-vasopressors-and-inotropes?search=use%20of%20vasopressors%20and%20inotropes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed Jan. 25, 2023).
- [71] R. P. AHLQUIST, "A study of the adrenotropic receptors," *Am J Physiol*, vol. 153, no. 3, pp. 586–600, Jun. 1948, doi: 10.1152/AJPLEGACY.1948.153.3.586.
- [72] M. J. Allwood, A. F. Cobbold, and J. Ginsburg, "Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine," *Br Med Bull*, vol. 19, no. 2, pp. 132–136, 1963, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A070031.
- [73] A. P. Williamson, E. Seifen, J. P. Lindemann, and R. H. Kennedy, "WB4101- and CEC-sensitive positive inotropic actions of phenylephrine in rat cardiac muscle," <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.6.H2462>, vol. 266, no. 6 35-6, 1994, doi: 10.1152/AJPHEART.1994.266.6.H2462.
- [74] K. J. Catt, F. A. C. Mendelsohn, M. A. Millan, and G. Aguilera, "The role of angiotensin II receptors in vascular regulation," *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 6 Suppl 4, pp. S575–S585, 1984, doi: 10.1097/00005344-198406004-00004.
- [75] S. M. Hollenberg *et al.*, "Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine," *Crit Care Med*, vol. 27, no. 3, pp. 639–660, 1999, doi: 10.1097/00003246-199903000-00049.
- [76] J. L. Moran, M. S. O'Fathartaigh, A. R. Peisach, M. J. Chapman, and P. Leppard, "Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis," *Crit Care Med*, vol. 21, no. 1, pp. 70–77, 1993, doi: 10.1097/00003246-199301000-00015.
- [77] J. E. Calvin, A. A. Driedger, and W. J. Sibbald, "Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients?," *Crit Care Med*, vol. 9, no. 6, pp. 437–443, 1981, doi: 10.1097/00003246-198106000-00001.
- [78] M. I. Packman and E. C. Rackow, "Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock," *Crit Care Med*, vol. 11, no. 3, pp. 165–169, 1983, doi: 10.1097/00003246-198303000-00003.

- [79] J. S. Gregory, M. F. Bonfiglio, J. F. Dasta, T. E. Reilley, M. C. Townsend, and L. Flancbaum, "Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock," *Crit Care Med*, vol. 19, no. 11, pp. 1395–1400, 1991, doi: 10.1097/00003246-199111000-00016.
- [80] D. de Backer, J. Creteur, E. Silva, and J. L. Vincent, "Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 6, pp. 1659–1667, Jun. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6.
- [81] D. A. MacGregor, T. E. Smith, R. C. Prielipp, J. F. Butterworth, R. L. James, and P. E. Scuderi, "Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects," *Anesthesiology*, vol. 92, no. 2, pp. 338–346, 2000, doi: 10.1097/00000542-200002000-00013.
- [82] "Use of inotropes in the critical care setting - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2136722/> (accessed Jan. 26, 2023).
- [83] "Choice of catecholamine: does it matter? : Current Opinion in Critical Care." https://journals.lww.com/criticalcare/Abstract/2000/10000/Choice_of_catecholamine__does_it_matter_.8.aspx (accessed Jan. 26, 2023).
- [84] A. Al-Hesayen, E. R. Azevedo, G. E. Newton, and J. D. Parker, "The effects of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure," *J Am Coll Cardiol*, vol. 39, no. 8, pp. 1269–1274, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)01783-7.
- [85] G. M. Mutlu and P. Factor, "Role of vasopressin in the management of septic shock," *Intensive Care Med*, vol. 30, no. 7, pp. 1276–1291, 2004, doi: 10.1007/S00134-004-2283-8.
- [86] T. Sharshar, A. Blanchard, M. Paillard, J. C. Raphael, P. Gajdos, and D. Annane, "Circulating vasopressin levels in septic shock," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 6, pp. 1752–1758, Jun. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A.
- [87] I. Tsuneyoshi, H. Yamada, Y. Kakihana, M. Nakamura, Y. Nakano, and W. A. Boyle, "Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock," *Crit Care Med*, vol. 29, no. 3, pp. 487–493, 2001, doi: 10.1097/00003246-200103000-00004.
- [88] M. W. Dünser *et al.*, "Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study," *Circulation*, vol. 107, no. 18, pp. 2313–2319, May 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000066692.71008.BB.
- [89] C. Kill, E. Wranze, and H. Wulf, "Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports," *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 134, no. 3, pp. 260–261, 2004, doi: 10.1159/000078775.
- [90] C. Schummer, M. Wirsing, and W. Schummer, "The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock," *Anesth Analg*, vol. 107, no. 2, pp. 620–624, 2008, doi: 10.1213/ANE.0B013E3181770B42.
- [91] W. F. McIntyre *et al.*, "Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA*, vol. 319, no. 18, pp. 1889–1900, May 2018, doi: 10.1001/JAMA.2018.4528.

- [92] P. C. A. Kam, S. Williams, and F. F. Y. Yoong, "Vasopressin and terlipressin: Pharmacology and its clinical relevance," *Anaesthesia*, vol. 59, no. 10, pp. 993–1001, Oct. 2004, doi: 10.1111/J.1365-2044.2004.03877.X.
- [93] "Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance." <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.2004.03877.x?src=getfttr> (accessed Jan. 26, 2023).
- [94] A. O'Brien, L. Clapp, and M. Singer, "Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock," *Lancet*, vol. 359, no. 9313, pp. 1209–1210, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9.
- [95] M. Leone, J. Albanèse, A. Delmas, W. Chaabane, F. Garnier, and C. Martin, "Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients," *Shock*, vol. 22, no. 4, pp. 314–319, Oct. 2004, doi: 10.1097/01.SHK.0000136097.42048.BD.
- [96] A. Rodríguez-Núñez, M. Fernández-Sanmartín, F. Martínón-Torres, N. González-Alonso, and J. M. Martínón-Sánchez, "Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children," *Intensive Care Med*, vol. 30, no. 3, pp. 477–480, 2004, doi: 10.1007/S00134-003-2114-3.
- [97] A. Morelli *et al.*, "Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock," *Intensive Care Med*, vol. 30, no. 4, pp. 597–604, Apr. 2004, doi: 10.1007/S00134-003-2094-3.
- [98] A. Polito, E. Parisini, Z. Ricci, S. Picardo, and D. Annane, "Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis," *Intensive Care Med*, vol. 38, no. 1, pp. 9–19, Jan. 2012, doi: 10.1007/S00134-011-2407-X.
- [99] C. Torgersen *et al.*, "Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial," *Intensive Care Med*, vol. 36, no. 1, pp. 57–65, Jan. 2010, doi: 10.1007/S00134-009-1630-1.
- [100] M. B. Malay *et al.*, "Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock," *Crit Care Med*, vol. 32, no. 6, pp. 1327–1331, Jun. 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000128578.37822.F1.
- [101] J. M. Kahn, J. P. Kress, and J. B. Hall, "Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock," *Crit Care Med*, vol. 30, no. 8, pp. 1899–1901, 2002, doi: 10.1097/00003246-200208000-00038.
- [102] H. A. Leather, P. Segers, N. Berends, E. Vandermeersch, and P. F. Wouters, "Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension," *Crit Care Med*, vol. 30, no. 11, pp. 2548–2552, Nov. 2002, doi: 10.1097/00003246-200211000-00024.
- [103] M. W. Dünser *et al.*, "Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 5, pp. 1394–1398, May 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
- [104] A. Rhodes *et al.*, "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016," *Intensive Care Med*, vol. 43, no. 3, pp. 304–377, Mar. 2017, doi: 10.1007/S00134-017-4683-6.

- [105] J. L. Vincent *et al.*, “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure,” *Intensive Care Med*, vol. 22, no. 7, pp. 707–710, 1996, doi: 10.1007/BF01709751/METRICS.
- [106] J. L. Vincent *et al.*, “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine,” *Intensive Care Med*, vol. 22, no. 7, pp. 707–710, 1996, doi: 10.1007/BF01709751.
- [107] J. L. Vincent *et al.*, “Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on ‘sepsis-related problems’ of the European Society of Intensive Care Medicine,” *Crit Care Med*, vol. 26, no. 11, pp. 1793–1800, 1998, doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
- [108] J. L. M. Ferrara, S. Abhyankar, and D. G. Gilliland, “Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1,” *Transplant Proc*, vol. 25, no. 1 Pt 2, pp. 1216–1217, Feb. 1993, Accessed: Jan. 29, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/8442093>
- [109] L. Chatenoud, C. Ferran, and J. F. Bach, “The anti-CD3-induced syndrome: a consequence of massive in vivo cell activation,” *Curr Top Microbiol Immunol*, vol. 174, pp. 121–134, 1991, doi: 10.1007/978-3-642-50998-8_9.
- [110] J. R. Tisoncik, M. J. Korth, C. P. Simmons, J. Farrar, T. R. Martin, and M. G. Katze, “Into the Eye of the Cytokine Storm,” *Microbiol Mol Biol Rev*, vol. 76, no. 1, p. 16, Mar. 2012, doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
- [111] C. Templin *et al.*, “Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy,” *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 10, pp. 929–938, Sep. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1406761/SUPPL_FILE/NEJMOA1406761_DISCLOSURES.PDF.
- [112] J. C. Marshall and K. Reinhart, “Biomarkers of sepsis,” *Crit Care Med*, vol. 37, no. 7, pp. 2290–2298, 2009, doi: 10.1097/CCM.0B013E3181A02AFC.
- [113] B. M. Biron, A. Ayala, and J. L. Lomas-Neira, “Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be?,” *Biomark Insights*, vol. 10, no. Suppl 4, pp. 7–17, Sep. 2015, doi: 10.4137/BMI.S29519.
- [114] J. M. Cavaillon and D. Annane, “Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS,” *J Endotoxin Res*, vol. 12, no. 3, pp. 151–170, Jun. 2006, doi: 10.1179/096805106X102246.
- [115] “Circulating cytokines: the tip of the iceberg? - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1423923/> (accessed Jan. 30, 2023).
- [116] S. A. Grupp *et al.*, “Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia,” *N Engl J Med*, vol. 368, no. 16, pp. 1509–1518, Apr. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1215134.
- [117] D. W. Lee *et al.*, “ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells,” *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 25, no. 4, pp. 625–638, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.BBMT.2018.12.758.

- [118] F. A. Kuypers, “Hyperinflammation, apoptosis, and organ damage,” *Exp Biol Med* (Maywood), vol. 247, no. 13, pp. 1112–1123, Jul. 2022, doi: 10.1177/15353702221090454.
- [119] A. Dispenzieri and D. C. Fajgenbaum, “Overview of Castleman disease,” *Blood*, vol. 135, no. 16, pp. 1353–1364, Apr. 2020, doi: 10.1182/BLOOD.2019000931.
- [120] D. Jarczak and A. Nierhaus, “Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 19, Oct. 2022, doi: 10.3390/IJMS231911740.
- [121] J. E. Lykens, C. E. Terrell, E. E. Zoller, K. Risma, and M. B. Jordan, “Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation,” *Blood*, vol. 118, no. 3, p. 618, Jul. 2011, doi: 10.1182/BLOOD-2010-12-324533.
- [122] D. Hashimoto *et al.*, “Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes,” *Immunity*, vol. 38, no. 4, pp. 792–804, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2013.04.004.
- [123] E. E. Zoller *et al.*, “Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation,” *J Exp Med*, vol. 208, no. 6, pp. 1203–1214, Jun. 2011, doi: 10.1084/JEM.20102538.
- [124] N. Perez, J. L. Virelizier, F. Arenzana-Seisdedos, A. Fischer, and C. Griscelli, “Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome,” *J Pediatr*, vol. 104, no. 4, pp. 569–573, 1984, doi: 10.1016/S0022-3476(84)80549-1.
- [125] F. Sallusto, “Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes,” *Annu Rev Immunol*, vol. 34, pp. 317–334, May 2016, doi: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032414-112056.
- [126] T. R. Mosmann and R. L. Coffman, “TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties,” *Annu Rev Immunol*, vol. 7, pp. 145–173, 1989, doi: 10.1146/ANNUREV.IY.07.040189.001045.
- [127] M. B. Jordan, D. Hildeman, J. Kappler, and P. Marrack, “An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder,” *Blood*, vol. 104, no. 3, pp. 735–743, Aug. 2004, doi: 10.1182/BLOOD-2003-10-3413.
- [128] K. Zhang *et al.*, “Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH,” *Blood*, vol. 118, no. 22, pp. 5794–5798, Nov. 2011, doi: 10.1182/BLOOD-2011-07-370148.
- [129] G. S. Schulert and R. Q. Cron, “The genetics of macrophage activation syndrome,” *Genes Immun*, vol. 21, no. 3, pp. 169–181, May 2020, doi: 10.1038/S41435-020-0098-4.
- [130] T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo, “IL-17 and Th17 Cells,” *Annu Rev Immunol*, vol. 27, pp. 485–517, 2009, doi: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL.021908.132710.
- [131] A. Avau *et al.*, “Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund’s complete adjuvant: regulation by interferon- γ ,” *Arthritis Rheumatol*, vol. 66, no. 5, pp. 1340–1351, 2014, doi: 10.1002/ART.38359.
- [132] K. Yoshizaki *et al.*, “Pathogenic Significance of Interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman’s Disease,” *Blood*, vol. 74, no. 4, pp. 1360–1367, Sep. 1989, doi: 10.1182/BLOOD.V74.4.1360.1360.

- [133] G. S. Schulert *et al.*, “Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza,” *J Infect Dis*, vol. 213, no. 7, pp. 1180–1188, Apr. 2016, doi: 10.1093/INFDIS/JIV550.
- [134] S. Vadhan-Raj *et al.*, “Phase I trial of recombinant interferon gamma in cancer patients,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 4, no. 2, pp. 137–146, 1986, doi: 10.1200/JCO.1986.4.2.137.
- [135] F. Locatelli *et al.*, “Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis,” *N Engl J Med*, vol. 382, no. 19, pp. 1811–1822, May 2020, doi: 10.1056/NEJMOA1911326.
- [136] M. Durand, Y. Troyanov, P. Laflamme, and G. Gregoire, “Macrophage activation syndrome treated with anakinra,” *J Rheumatol*, vol. 37, no. 4, pp. 879–880, Apr. 2010, doi: 10.3899/JRHEUM.091046.
- [137] S. Kang, T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, “Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic,” *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 1007–1023, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2019.03.026.
- [138] “Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1beta - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069090/> (accessed Jan. 30, 2023).
- [139] K. Mazodier *et al.*, “Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome,” *Blood*, vol. 106, no. 10, pp. 3483–3489, Nov. 2005, doi: 10.1182/BLOOD-2005-05-1980.
- [140] M. Shimizu *et al.*, “Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no. 9, pp. 1645–1653, May 2010, doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEQ133.
- [141] D. L. Porter *et al.*, “Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia,” *Sci Transl Med*, vol. 7, no. 303, Sep. 2015, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.AAC5415.
- [142] “Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8) - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498591/> (accessed Jan. 30, 2023).
- [143] T. Nebelsiek, A. Beiras-Fernandez, E. Kilger, P. Möhnle, and F. Weis, “Routine use of corticosteroids to prevent inflammation response in cardiac surgery,” *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, vol. 7, no. 3, pp. 170–174, 2012, doi: 10.2174/157489012803832829.
- [144] J. E. Lykens, C. E. Terrell, E. E. Zoller, K. Risma, and M. B. Jordan, “Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation,” *Blood*, vol. 118, no. 3, pp. 618–626, Jul. 2011, doi: 10.1182/BLOOD-2010-12-324533.
- [145] M. N. Polizzotto *et al.*, “Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease,” *Blood*, vol. 122, no. 26, pp. 4189–74198, Dec. 2013, doi: 10.1182/BLOOD-2013-08-519959.

- [146] A. D. Pria, D. Pinato, J. Roe, K. Naresh, M. Nelson, and M. Bower, "Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients," *Blood*, vol. 129, no. 15, pp. 2143–2147, Apr. 2017, doi: 10.1182/BLOOD-2016-10-747477.
- [147] M. Zhang *et al.*, "A Heterozygous RAB27A Mutation Associated with Delayed Cytolytic Granule Polarization and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis," *J Immunol*, vol. 196, no. 6, pp. 2492–2503, Mar. 2016, doi: 10.4049/JIMMUNOL.1501284.
- [148] K. M. Kaufman *et al.*, "Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Arthritis Rheumatol*, vol. 66, no. 12, pp. 3486–3495, Dec. 2014, doi: 10.1002/ART.38793.
- [149] N. Iwaki *et al.*, "Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease," *Am J Hematol*, vol. 91, no. 2, pp. 220–226, Feb. 2016, doi: 10.1002/AJH.24242.
- [150] K. J. Huang *et al.*, "An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients," *J Med Virol*, vol. 75, no. 2, pp. 185–194, 2005, doi: 10.1002/JMV.20255.
- [151] P. Sinha, M. A. Matthay, and C. S. Calfee, "Is a 'Cytokine Storm' Relevant to COVID-19?," *JAMA Intern Med*, vol. 180, no. 9, pp. 1152–1154, Sep. 2020, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2020.3313.
- [152] J. B. Moore and C. H. June, "Cytokine release syndrome in severe COVID-19," *Science*, vol. 368, no. 6490, pp. 473–474, May 2020, doi: 10.1126/SCIENCE.ABB8925.
- [153] H. P *et al.*, "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19," *N Engl J Med*, vol. 384, no. 8, pp. 693–704, Feb. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2021436.
- [154] Z. Zhu *et al.*, "Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019," *Int J Infect Dis*, vol. 95, pp. 332–339, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.IJID.2020.04.041.
- [155] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [156] D. M. del Valle *et al.*, "An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival," *Nat Med*, vol. 26, no. 10, pp. 1636–1643, Oct. 2020, doi: 10.1038/S41591-020-1051-9.
- [157] E. M. Behrens and G. A. Koretzky, "Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era," *Arthritis Rheumatol*, vol. 69, no. 6, pp. 1135–1143, Jun. 2017, doi: 10.1002/ART.40071.
- [158] M. Shimizu, Y. Nakagishi, and A. Yachie, "Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles," *Cytokine*, vol. 61, no. 2, pp. 345–348, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.CYTO.2012.11.025.
- [159] D. Cruz, I. Bobek, P. Lentini, S. Soni, C. Y. Chionh, and C. Ronco, "Machines for continuous renal replacement therapy," *Semin Dial*, vol. 22, no. 2, pp. 123–132, Mar. 2009, doi: 10.1111/J.1525-139X.2008.00544.X.

- [160] R. A. Ward and C. Ronco, “Dialyzer and machine technologies: application of recent advances to clinical practice,” *Blood Purif*, vol. 24, no. 1, pp. 6–10, Dec. 2006, doi: 10.1159/000089429.
- [161] “Membranes for dialysis. Composition, structure and function - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12101993/> (accessed Jan. 31, 2023).
- [162] I. Uhlenbusch-Körwer, “Understanding membranes and dialysers”.
- [163] J. F. Winchester and C. Ronco, “Sorbent hemoperfusion in end-stage renal disease: an in-depth review,” *Adv Ren Replace Ther*, vol. 9, no. 1, pp. 19–25, 2002, doi: 10.1053/JARR.2002.30472.
- [164] J. Cerdá and C. Ronco, “Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations,” *Semin Dial*, vol. 22, no. 2, pp. 114–122, Mar. 2009, doi: 10.1111/J.1525-139X.2008.00549.X.
- [165] J. Cerda, G. Sheinfeld, and C. Ronco, “Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury,” *Blood Purif*, vol. 29, no. 4, pp. 331–338, Jun. 2010, doi: 10.1159/000287776.
- [166] V. Schwenger *et al.*, “Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts,” *Crit Care*, vol. 16, no. 4, Jul. 2012, doi: 10.1186/CC11445.
- [167] C. Ronco *et al.*, “Multiple organ support therapy for the critically ill patient in intensive care,” <http://dx.doi.org/10.1080/17471060500233109>, vol. 1, no. 1, pp. 57–68, Jan. 2009, doi: 10.1080/17471060500233109.
- [168] R. O. Mathew and J. Cerdá, “Renal replacement therapy in special situations: heart failure and neurological injury,” *Semin Dial*, vol. 24, no. 2, pp. 192–196, Mar. 2011, doi: 10.1111/J.1525-139X.2011.00872.X.
- [169] “Slow continuous ultrafiltration (SCUF)--the safe and efficient treatment for patients with cardiac failure and fluid overload - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553091/> (accessed Jan. 31, 2023).
- [170] J. Cerdá, A. Tolwani, N. Gibney, and K. Tiranathanagul, “Renal replacement therapy in special settings: extracorporeal support devices in liver failure,” *Semin Dial*, vol. 24, no. 2, pp. 197–202, Mar. 2011, doi: 10.1111/J.1525-139X.2011.00827.X.
- [171] V. Stadlbauer, G. A. K. Wright, and R. Jalan, “Role of artificial liver support in hepatic encephalopathy,” *Metab Brain Dis*, vol. 24, no. 1, pp. 15–26, Mar. 2009, doi: 10.1007/S11011-008-9117-2.
- [172] S. Rademacher, M. Oppert, and A. Jörres, “Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure,” *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, no. 5, pp. 591–599, Sep. 2011, doi: 10.1586/EGH.11.59.
- [173] D. J. Askenazi *et al.*, “Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 7, no. 8, pp. 1328–1336, Aug. 2012, doi: 10.2215/CJN.12731211.
- [174] G. M. Fleming *et al.*, “A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO)

- group,” *ASAIO J*, vol. 58, no. 4, pp. 407–414, Jul. 2012, doi: 10.1097/MAT.0B013E3182579218.
- [175] J. M. Mosier *et al.*, “Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions,” *Crit Care*, vol. 19, no. 1, Dec. 2015, doi: 10.1186/S13054-015-1155-7.
- [176] T. Walles, “Clinical experience with the iLA Membrane Ventilator pumpless extracorporeal lung-assist device,” *Expert Rev Med Devices*, vol. 4, no. 3, pp. 297–305, May 2007, doi: 10.1586/17434440.4.3.297.
- [177] M. E. Cove, G. MacLaren, W. J. Federspiel, and J. A. Kellum, “Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future,” *Crit Care*, vol. 16, no. 5, Sep. 2012, doi: 10.1186/CC11356.
- [178] C. Ronco, “Sorbents: From bench to bedside can we combine membrane separation processes and adsorbent based solute removal?,” *International Journal of Artificial Organs*, vol. 29, no. 9, pp. 819–822, Jan. 2006, doi: 10.1177/039139880602900901/ASSET/039139880602900901.FP.PNG_V03.
- [179] W. R. Clark, D. Gao, A. Lorenzin, and C. Ronco, “Membranes and Sorbents,” *Contrib Nephrol*, vol. 194, pp. 70–79, 2018, doi: 10.1159/000485603.
- [180] C. Ronco *et al.*, “Use of Sorbents in Acute Renal Failure and Sepsis,” *Contrib Nephrol*, vol. 133, pp. 180–193, 2001, doi: 10.1159/000060125.
- [181] C. Ronco *et al.*, “Adsorption in sepsis,” *Kidney Int Suppl*, vol. 58, no. 76, pp. S148–S155, Aug. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07619.x.
- [182] G. Villa *et al.*, “Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications,” *Crit Care*, vol. 20, no. 1, Oct. 2016, doi: 10.1186/S13054-016-1456-5.
- [183] W. R. Clark, F. Ferrari, G. la Manna, and C. Ronco, “Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application,” *Contrib Nephrol*, vol. 190, pp. 43–57, 2017, doi: 10.1159/000468911.
- [184] C. Ronco and C. Tetta, “Extracorporeal blood purification: More than diffusion and convection. Does this help?,” *Curr Opin Crit Care*, vol. 13, no. 6, pp. 662–667, Dec. 2007, doi: 10.1097/MCC.0B013E3282F194C0.
- [185] C. Tetta *et al.*, “Use of Adsorbents in ARF Therapy,” *Contrib Nephrol*, vol. 137, pp. 181–188, 2002, doi: 10.1159/000060229.
- [186] J. D. Sunavala and J. M. Mascarenhas, “Endotoxin hemadsorption in septic shock,” *Indian J Crit Care Med*, vol. 18, no. 12, p. 773, Dec. 2014, doi: 10.4103/0972-5229.146296.
- [187] R. Bellomo, C. Tetta, and C. Ronco, “Coupled plasma filtration adsorption,” *Intensive Care Med*, vol. 29, no. 8, pp. 1222–1228, Aug. 2003, doi: 10.1007/S00134-003-1796-X/METRICS.
- [188] “What is TORAYMYXIN™? | TORAYMYXIN™ | Toray Medical Co., Ltd.” <https://www.toraymyxin.toray/en/toraymyxin/> (accessed Feb. 03, 2023).

- [189] “CytoSorb Home - CytoSorbents Europe GmbH.” <https://cytosorb-therapy.com/> (accessed Feb. 03, 2023).
- [190] K. Kogelmann, D. Jarczak, M. Scheller, and M. Drüner, “Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series,” *Crit Care*, vol. 21, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.1186/S13054-017-1662-9.
- [191] N. Hattori and S. Oda, “Cytokine-adsorbing hemofilter: Old but new modality for septic acute kidney injury,” *Ren Replace Ther*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, Jul. 2016, doi: 10.1186/S41100-016-0051-1/TABLES/1.
- [192] K. Doi, M. Iwagami, E. Yoshida, and M. R. Marshall, “Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan,” *Blood Purif*, vol. 44, no. 3, pp. 184–192, Oct. 2017, doi: 10.1159/000476052.
- [193] “Oxiris | Baxter.” <https://www.baxter.com/healthcare-professionals/hospital-care/oxiris> (accessed Feb. 01, 2023).
- [194] H. P. Shum, K. C. Chan, M. C. Kwan, and W. W. Yan, “Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection,” *Hong Kong Med J*, vol. 19, no. 6, pp. 491–497, Dec. 2013, doi: 10.12809/HKMJ133910.
- [195] E. Esteban, R. Ferrer, L. Alsina, and A. Artigas, “Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge,” *Mediators Inflamm*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/507539.
- [196] J. L. Vincent *et al.*, “Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on ‘sepsis-related problems’ of the European Society of Intensive Care Medicine,” *Crit Care Med*, vol. 26, no. 11, pp. 1793–1800, 1998, doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
- [197] W. Druml, “Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies,” *Kidney Int Suppl*, vol. 56, no. 72, 1999, doi: 10.1046/J.1523-1755.56.S72.1.X.
- [198] J. A. Kellum, F. Pike, D. M. Yealy, D. T. Huang, N. I. Shapiro, and D. C. Angus, “Relationship between alternative resuscitation strategies, host response and injury biomarkers, and outcome in septic shock: Analysis of the ProCESS study,” *Crit Care Med*, vol. 45, no. 3, p. 438, Mar. 2017, doi: 10.1097/CCM.0000000000002206.
- [199] P. A. Ward, “The dark side of C5a in sepsis,” *Nat Rev Immunol*, vol. 4, no. 2, pp. 133–142, 2004, doi: 10.1038/NRI1269.
- [200] Y. Zheng *et al.*, “A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19,” *Protein Cell*, vol. 11, no. 10, p. 740, Oct. 2020, doi: 10.1007/S13238-020-00762-2.
- [201] H. Gomez *et al.*, “A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury,” *Shock*, vol. 41, no. 1, p. 3, Jan. 2014, doi: 10.1097/SHK.0000000000000052.
- [202] H. Renz and I. Herzum, “Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock,” *Curr Med Chem*, vol. 15, no. 6, pp. 581–587, Mar. 2008, doi: 10.2174/092986708783769704.

- [203] S. Mustafić, S. Brkić, B. Prnjavorac, A. Sinanović, H. Porobić-Jahić, and S. Salkić, “Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis,” *Med Glas (Zenica)*, vol. 15, no. 2, pp. 93–100, Aug. 2018, doi: 10.17392/963-18.
- [204] L. Marti, C. Cervera, X. Filella, J. L. Marin, M. Almela, and A. Moreno, “Cytokine-release patterns in elderly patients with systemic inflammatory response syndrome,” *Gerontology*, vol. 53, no. 5, pp. 239–244, Aug. 2007, doi: 10.1159/000101436.
- [205] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, “Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care,” *Crit Care Med*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001, doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [206] I. Samsudin and S. D. Vasikaran, “Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin,” *Clin Biochem Rev*, vol. 38, no. 2, p. 59, 2017, Accessed: Mar. 04, 2023. [Online]. Available: </pmc/articles/PMC5759088/>
- [207] F. Hawchar, I. László, N. Öveges, D. Trásy, Z. Ondrik, and Z. Molnar, “Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study,” *J Crit Care*, vol. 49, pp. 172–178, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.003.
- [208] P. Ugurov *et al.*, “Early Initiation of Extracorporeal Blood Purification Using the AN69ST (oXiris®) Hemofilter as a Treatment Modality for COVID-19 Patients: a Single-Centre Case Series,” *Braz J Cardiovasc Surg*, vol. 37, no. 1, p. 35, 2022, doi: 10.21470/1678-9741-2020-0403.
- [209] J. Feng *et al.*, “Effect of CRRT with oXiris filter on hemodynamic instability in surgical septic shock with AKI: A pilot randomized controlled trial,” *Int J Artif Organs*, vol. 45, no. 10, pp. 801–808, Oct. 2022, doi: 10.1177/03913988221107947.
- [210] H. Zhang, G. Zhu, L. Yan, Y. Lu, Q. Fang, and F. Shao, “The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series,” *Artif Organs*, vol. 44, no. 12, p. 1296, Dec. 2020, doi: 10.1111/AOR.13786.
- [211] S. C. Gautam, J. Lim, and B. G. Jaar, “Complications Associated with Continuous RRT,” *Kidney360*, vol. 3, no. 11, p. 1980, Nov. 2022, doi: 10.34067/KID.0000792022.
- [212] S. Kobayashi and T. Ohtake, “The Characteristics of Dialysis Membranes: Benefits of the AN69 Membrane in Hemodialysis Patients,” *J Clin Med*, vol. 12, no. 3, p. 1123, Feb. 2023, doi: 10.3390/JCM12031123.
- [213] I. Ahmed, A. Majeed, and R. Powell, “Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update,” *Postgrad Med J*, vol. 83, no. 983, p. 575, Sep. 2007, doi: 10.1136/PGMJ.2007.059188.
- [214] J. Villar, H. Zhang, and A. S. Slutsky, “Lung Repair and Regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt Signaling,” *Chest*, vol. 155, no. 3, p. 587, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.CHEST.2018.10.022.
- [215] J. Y. Peng, L. Li, X. Zhao, F. Ding, X. Hou, and Z. Peng, “Hemoperfusion with CytoSorb® in Critically Ill COVID-19 Patients,” *Blood Purif*, p. 1, 2021, doi: 10.1159/000517721.
- [216] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, “Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and

- associated costs of care,” *Crit Care Med*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001, doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [217] J. Zhang *et al.*, “How Does Continuous Renal Replacement Therapy Affect Septic Acute Kidney Injury?,” *Blood Purif*, vol. 46, no. 4, pp. 326–331, Oct. 2018, doi: 10.1159/000492026.
- [218] Y. Zhai, J. Pan, and C. Zhang, “The application value of oXiris-endotoxin adsorption in sepsis,” *Am J Transl Res*, vol. 13, no. 4, p. 3839, 2021, Accessed: Mar. 22, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC8129347/
- [219] M. E. Broman, F. Hansson, J. L. Vincent, and M. Bodelsson, “Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study,” *PLoS One*, vol. 14, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0220444.
- [220] R. Paul, P. Sathe, S. Kumar, S. Prasad, M. Aleem, and P. Sakhalvalkar, “Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock,” *World J Crit Care Med*, vol. 10, no. 1, p. 22, Jan. 2021, doi: 10.5492/WJCCM.V10.I1.22.
- [221] J. Huang *et al.*, “Acute abrin poisoning treated with continuous renal replacement therapy and hemoperfusion successfully: A case report,” *Medicine*, vol. 96, no. 27, Jul. 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000007423.
- [222] “[Clinical study of treatment with continuous renal replacement therapy on severe hepatitis with hepatic encephalopathy] - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12857474/> (accessed Mar. 21, 2023).
- [223] Y. Mehta *et al.*, “Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients,” *World J Crit Care Med*, vol. 9, no. 1, p. 1, Jan. 2020, doi: 10.5492/WJCCM.V9.I1.1.
- [224] F. Turani, R. Barchetta, M. Falco, S. Busatti, and L. Weltert, “Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series,” *Blood Purif*, vol. 47, no. Suppl3, pp. 54–58, Apr. 2019, doi: 10.1159/000499589.
- [225] G. Chen, Y. Zhou, J. Ma, P. Xia, Y. Qin, and X. Li, “Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients?,” *Ren Fail*, vol. 42, no. 1, p. 483, Jan. 2020, doi: 10.1080/0886022X.2020.1764369.
- [226] HP Shum, KC Chan, MC Kwan, and WW Yan, “Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection,” *Hong Kong Med J*, vol. 19, pp. 491–497, Dec. 2013.
- [227] N. Roy and S. E. Rosas, “IL-6 associated with Progression of Coronary Artery Calcification and Mortality in Incident Dialysis Patients,” *Am J Nephrol*, vol. 52, no. 9, p. 745, Nov. 2021, doi: 10.1159/000518652.
- [228] M. Shankar-Hari *et al.*, “Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis,” *JAMA*, vol. 326, no. 6, pp. 499–518, Aug. 2021, doi: 10.1001/JAMA.2021.11330.

- [229] Y. Yan *et al.*, “Postoperative cytokine levels and their predictive value in critical patients after major abdominal surgery: a retrospective cohort study,” *Ann Palliat Med*, vol. 11, no. 1, pp. 1–15, Jan. 2022, doi: 10.21037/APM-21-2171.
- [230] F. Jia, G. Wang, J. Xu, J. Long, F. Deng, and W. Jiang, “Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia,” *Aging (Albany NY)*, vol. 13, no. 21, p. 23895, Nov. 2021, doi: 10.18632/AGING.203663.
- [231] J. R. Stoll, T. S. Vaidya, S. Mori, S. W. Dusza, M. E. Lacouture, and A. Markova, “Association of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with mortality in hospitalized patients with cancer,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 84, no. 2, pp. 273–282, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.JAAD.2020.03.010.
- [232] D. Govil *et al.*, “055 CYTOKINE REMOVAL IN SEPSIS: DOES THEIR LEVELS CORRELATE WITH OUTCOME,” *Kidney Int Rep*, vol. 2, no. 4, p. S26, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.EKIR.2017.06.087.

