

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ



**SEPSİSLİ HASTALARDA
MORTALİTE BELİRTEÇLERİ**

Dr. Aynur DEMİR KUŞ

**İzmir
2010**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ



**SEPSİSLİ HASTALARDA
MORTALİTE BELİRTEÇLERİ**

Dr. Aynur DEMİR KUŞ

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Hakan Alp BODUR**

**İzmir
2010**

TEŐEKKÜR

YaŐantımın her aŐamasında olduğu gibi mesleki hayatımda ve tez yazım sürecinde de yardımlarını, desteğini benden esirgemeyen eŐim Önay KUŞ' a teŐekkür ederim.

Çalışma arkadaŐım Dr. AyĐül ÇELTİK' e tez yazımı, düzeltmeleri konusundaki yardımlarından ve içten arkadaŐlıĐından ötürü teŐekkür ederim.

Mesleki her konuda bilgi ve deneyimlerini çekinmeden benimle paylaŐan değerli hocam, tez danıŐmanım Yrd. Doc. Dr. Hakan Alp BODUR' a sayĐılarımı ve teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sepsis, Tanımlar	2
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Patogenez	7
2.5. Organ Yetmezlik Gelişimi	10
2.5.1. Endotel Hücrelerinin Rolü	10
2.5.2. Hipovolemi	11
2.5.3. Kardiyovasküler Disfonksiyon	11
2.5.4. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma	12
2.5.5. Mikrovasküler Dolaşım Yetersizliği	12
2.5.6. Apoptozis	13
2.6. Klinik Bulgular	13
2.7. Tedavi	15
2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi	15
2.7.2. Destek Tedavisi	17
2.7.3. Steroid Tedavisi	18
2.7.4. Yoğun İnsülin Tedavisi	18
2.7.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi	19
2.7.6. Organ Yetmezlik Tedavisi	19

2.7.7. Prognoz	19
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	21
3.1. Hasta Grubu	21
3.2. Yöntem	21
3.3. İstatistik	21
3.4. Sonlanım	22
4. SONUÇLAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Sepsis Tanımlar
Tablo 2	Sepsis Etkenler
Tablo 3	Ampirik Antibiyotik Tedavisi
Tablo 4	Cinsiyet
Tablo 5	Ek Hastalıklar
Tablo 6	Sağ Kalanlar İle Ölenler Arasında Takip Parametrelerinin Karşılaştırması
Tablo 7	Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması
Tablo 8	Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişim Karşılaştırması
Tablo 9	Çoklu Analizler

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** Lipopolisakkarit'in Hücre Yüzeyini Tanımasının Şekilsel Anlatımı
- Şekil 2** Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi
- Şekil 3** APACHE Skoru İçin ROC Eğrisi
- Şekil 4** Yıllara Göre Mortalite Oranları

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	American College of Chest Physicians
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APC	Aktive Protein C
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Akciğer Hasarı
Ca	Malignite
CD11b	Cluster Of Differentiation 11b
CD14	Cluster Of Differentiation 14
CD18	Cluster Of Differentiation 18
CRP	C Reaktif Protein
CVP	Santral Venöz Basınç
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IL-1	İnterlökin 1
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IL-10	İnterlökin 10
IL-12	İnterlökin 12
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	Lenfosit
LDL	Low Density Lipoprotein
LPB	Lipopolisakkarid Bağlayıcı Proteine
LPS	Lipopolisakkarid

MAPK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
MIP	Makrofaj Enflamatuvar Protein
MODS	Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
MOF	Multiorgan Yetmezliği
MSR	Macrophage Scavenger Receptor
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa
NO	Nitrik Oksit
NOD-1	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 1
NOD-2	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PAF	Platelet Activated Factor
PAI 1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PIRO	P:predisposition, I:infection, R:response, O:organ dysfunction
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Receiver operating characteristic curves
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScVO₂	Santral Venöz O ₂ Satürasyonu
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	Sequential Organ Failure Score
TAFI	Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitörü
TLR	Toll Like Reseptör
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
WBC	Lökosit
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Amaç: Her geçen gün sepsis/ağır sepsis hastalarının sayıları artmakta ve sepsis ölüm sebepleri arasında ön plana çıkmaktadır. Sepsis/ağır sepsis hastaları yoğun bakım yataklarının yarıya yakın kısmını işgal etmektedir. Sıklığı ve mortalitesi giderek artan bu sendromda hayatta kalmayı öngörebilen etkin takip parametrelerinin yokluğu hasta takibinde ciddi bir sıkıntıdır. Bu çalışma ile amaçlanan sepsis tanısına sahip hastaların komorbiditeleri, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ve SOFA (Sequential Organ Failure Score) skorları, bazı biyokimyasal takip parametreleri ile mortaliteleri arasındaki ilişkiyi incelemek, kendi ünitemizin verilerini paylaşmaktır.

Yöntem: 2003- 2009 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesi' nde sepsis tanısı ile izlenen hastalar geriye yönelik olarak tarandılar. Hastaların eşlik eden hastalıkları, APACHE-SOFA ve MOF skorları, tanı anı biyokimyasal belirteçlerin düzeyi ve sonrası 3 günde biyokimyasal değişimlerinin hayatta kalmayı öngörme ilişkileri incelendi.

Bulgular: Taranan 420 ağır sepsis hastasının 376' sının verilerine ulaşılabildi, hastalar ölen ve sağ kalan olmak üzere iki grupta karşılaştırıldı. Toplamda 376 ağır sepsis hastasının 253 'ü (%67) öldü. Ölen hasta grubunda sağ kalan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak malignite (Ca) ($p=0.013$) daha sık rastlanırken, diyabet (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanıları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Ölen hastaların APACHE ve SOFA skorları anlamlı olarak daha yüksek seyretti (sırasıyla $p<0.001$ - <0.001). Ölen hasta grubunda tanı anında trombosit değerinin sağ kalan gruba kıyasla daha düşük olduğu saptandı ($p<0.001$), lökosit, lenfosit ve C reaktif protein (CRP) değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. 3 günlük biyokimyasal takip sonucu ölen hasta grubunda trombosit değerlerinde diğer gruba kıyasla anlamlı düşme olduğu görüldü. Diğer biyokimyasal parametrelerin değişimlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: APACHE ve SOFA skorları halen prognozu öngörmede yoğun bakım ünitelerinde en güvenilir belirteçlerdir. CRP ve lökosit değerleri hasta takibinde önemli olmakla birlikte prognozu öngörmede yetersiz kalmaktadır. Tam anı ve hasta takibinde trombosit değerlerindeki dğklk prognozla yakın ilişkilidir.

ABSTRACT

Introduction: Every other day, number of the patients with sepsis/severe sepsis is increasing and sepsis is gaining importance among the other causes of death. Patients with sepsis/severe sepsis constitute the half of the patients in intensive care units. In this syndrome which's prevalence and mortality is increasing, absence of follow-up parameters predicting mortality is a serious problem in the follow-up of the patients. The aim of the study is to evaluate the relationship between comorbidities, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) scores, SOFA (Sequential Organ Failure Score) scores, some biochemical following parameters and mortality and to share data of our intensive care unit.

Material and Method: The patients diagnosed as sepsis between the years of 2003-2009' in The Intensive Care Unit of Internal Medicine Department were retrospectively evaluated. The relationship between the epidemiological parameters, APACHE-SOFA scores, biochemical parameters at the time of the diagnosis and 3 days after the diagnosis and predicting survival were analyzed.

Results: Among 420 patients with sepsis, data of 376 patients were collected sufficently, patients were divided into two subgroups as died and alive. Among 376 patients with sepsis, 253 patients (67%) were dead. Malignancy (Ca) ($p=0.013$) was significantly higher in died patients group while diabetes mellitus (DM), chronic renal failure (CRF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were not significantly different between the groups. APACHE and SOFA scores were significantly higher among died patient group (respectively $p<0.001$ - <0.001). Platelet count at the time of the diagnosis was significantly lower in died patients group ($p<0.001$), leukocyte and lymphocyte count and level of C reactive protein (CRP) was not significantly different between the study groups. After a following period of three days, platelet count was significantly decreased among died patients. The change in the other biochemical parameters was not significantly different between the study groups.

Conclusion: APACHE and SOFA scores are still the most reliable prognostic factors in intensive care units. CRP and leukocyte count are important in the follow-up of the patients but are insufficient to predict prognosis. At the time of the diagnosis and during the follow-up, low platelet count is associated with poor prognosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda tıpta meydana gelen gelişmeler beraberinde sepsis görülme sıklığını arttırmış ve yoğun bakımlarda ölüm sebepleri arasında sepsisi ön sıralara çıkarmıştır [1]. Son 20 yılda sepsis insidansı 20 kat artmış, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) verilerine göre sepsis her yıl 700 000' i aşkın yeni vaka ve 200 000 hastanın ölüm nedeni olarak suçlanmaktadır [2]. Koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde sepsis bir numaralı ölüm nedenidir. Kanser hastalarına uygulanan agresif kemoterapiler, sayıları artan organ ve kemik iliği nakil hastaları, inflamatuvar hastalıklarda uygulanan immun baskılayıcı tedaviler, hastalara artan sayıda takılan kateterler, protezler ve diğer invaziv cihazlar bu artıştan sorumludur.

Sendromdaki bu ilerleme ile beraber, her geçen gün sepsis patogenezinin açıklanmasında gelişmeler sağlanmakta, yeni moleküler hedefler, yeni tanı ve takip parametreleri belirlenmektedir. Fakat tüm bu yeniliklere rağmen sendromun mortalitesinde beklenen düşüş sağlanamamıştır. Bu durumun nedenlerinin biri de tanı ve tedavi takibinde etkin, kolay tekrarlanabilir ve ucuz takip parametrelerinin yetersizliğidir.

Bu çalışma ile hedeflenen 2003–2009 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesi'nde ağır sepsis tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik verilerinin ve bazı biyokimyasal parametre takiplerinin hayatta kalma tahmin gücünü bulmak, merkezimizin epidemiyolojik verilerini paylaşmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır [3]. Çağımızdaki tüm gelişmelere rağmen enfeksiyon, sepsis, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) ve ağır sepsis tanımları için 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) cemiyetlerinin ortak düzenledikleri uzlaşma konferansındaki tanımlar kullanılmaktadır [4]. Bu tanımlar yapılırken amaçlanan mortalitesi yüksek olan bu klinik tablonun tanımlanmasında söz birliği olması, organ yetmezliklerinin erken tanınması, erken tedaviye başlanması ve mortalitenin azaltılması, ayrıca yapılan çalışmaların standardizasyonunun sağlanabilmesidir.

Bu uzlaşma konferansında, uzlaşılan tanımlardan biri de SIRS' dir. Adından da anlaşılacağı gibi bu sendrom organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevaptır. SIRS tanısı için hastada şu şartlardan en az ikisi olmalıdır:

- Ateş (vücut ısısı > 38.0 °C) veya hipotermi (vücut ısısı < 36.0 °C),
- Taşikardi (kalp hızı > 90 /dakika),
- Takipne (solunum sayısı > 20 /dakika) veya hipokarbi ($pCO_2 < 32$ mm/Hg),
- Lökositoz (lökosit sayısı $> 12.000/mm^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $< 4.000/mm^3$) veya lökosit formülünde genç formların %10' un üzerinde olması.

SIRS enfeksiyonlara ya da enfeksiyon dışı olaylara bağlı (yanıklar, travma, pankreatit, pulmoner emboli vb.) gelişebilir. Bu uzlaşma konferansında enfeksiyona bağlı gelişen SIRS tablosu sepsis olarak tanımlanmıştır. SIRS tanımı; özgül olmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, sağlanan kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin

olmaması nedenleriyle eleştirildi [5,6]. Fakat tanım eksikliğinin olmaması, yatak başında klinisyen tarafından kolaylıkla kriterlerin kullanılabilmesi ve alternatif yöntemlerin olmaması nedeniyle halen geçerliliğini korumaktadır [7,8].

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşularken sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekli olmadığı belirtilmiştir [9]. Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıtı ulaşılamamaktadır. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir.

Sepsise hipotansiyon veya laktat yüksekliği veya organ yetmezliği eşlik ederse klinik tablonun adı **Ağır Sepsis'** tir. Ağır sepsiste hipotansiyon sıvı tedavisi ile düzeltilemiyorsa klinik tablo **septik şok**, hastanın tansiyonunu sağlamak için bir saatten uzun damar büzücü (vazopressör) tedavi gereksinimi varsa tanım **refrakter septik şoktur** (Tablo 1).

Tablo 1
Sepsis Tanımları

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	Aşağıdakilerden en az 2' sinin olması 1. Ateş > 38 °C ya da < 36 °C 2. Solunum sayısı > 20/dak ya da hipokarbi (pCO ₂ < 32 mm/Hg) 3. Taşikardi (Kalp vurusu > 90/dak) 4. Lökositoz (lökosit sayısı > 12.000/mm ³) veya lökopeni (lökosit sayısı < 4.000/mm ³) veya lökosit formülünde genç formların %10' un üzerinde olması
Sepsis	SIRS varlığında kanıtlanmış enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon şüphesi

Ağır Sepsis	<p>Sepsis ve aşağıdakilerden en az birinin olması:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kapiller geri dolum zamanı > 3 sn 2. Cutis marmoratus 3. İdrar ıkışı < 0.5 ml/kg (en az bir saat) ya da renal replasman tedavisi ihtiyacı ya da kreatinin değerinin > 0.5 mg/dl artışı 4. Laktat > 2 mmol/L 5. Mental durumda bozulma ya da anormal elektroensefalogram 6. Trombosit < 100.000/mm³ ya da Dissemine İnvasküler Koagülopati (DİK) 7. Akut akciğer hasarı (ALI) (PaO₂/FiO₂ < 300) 8. Kardiyak disfonksiyon 9. İleus 10. Hiperbilirübinemi (total bilirubin > 4 mg/dl)
Septik şok	<p>Ağır sepsis ve</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ortalama arter basıncı (OAB) < 60 mm-Hg (20- 30 ml/kg kolloid sıvıya ya da 40- 60 ml/kg kristalloid'e rağmen ya da ölçülen pulmoner kapiller kama basıncı 12- 20 mm-Hg iken) 2. Hipertansif hastalarda OAB < 80 mm-Hg ya da bilinen sistolik tansiyon değerinde 40 mm-Hg düşüş olması 3. Tansiyonu sağlamak için dopamin > 5 µg/kg/dak ya da norepinefrin < 0.25 µg/kg/dak ihtiyacı
Refrakter Septik şok	<p>OAB > 60 mm-Hg (hipertansiflerde > 80 mm-Hg) sağlamak için dopamin > 15 µg/kg/dak ya da norepinefrin > 0.25 µg/kg/dak olması</p>

[4, 8] no' lu referanslardan uyarlanmıştır.

2.2. Epidemiyoloji

A.B.D' nde sepsis insidansı 1979 yılında 87/100 000 iken, 2000' de 240/100 000 kişidir. 2000 yılında A.B.D' de sepsisten 120 491 kişi ölmüştür (100 000 de 43.7).

A.B.D’ de sepsis insidansı her yıl %7–8 oranında artmaktadır [1]. Yeni tahminlere göre yılda 700 000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 200 000 ölümlle sonuçlandığı düşünülmektedir. A.B.D’ nde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir. Bu artışın muhtemel sebepleri her geçen gün kronik hastalığı olan hasta sayısının artması, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) epidemisi, kanser sıklığının artması, kemik iliği ve organ nakli hastalarının sayısının artması, bu hastaların daha agresif tedaviler alması olabilir.

1997-1998 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14364 hastada yapılan çalışmada 3034 hastada enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, mortalite enfekte olmayan hastalarda %16.9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53.6 olarak gözlenmiştir [10].

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan tüm hastaların üçte biri ve yoğun bakıma kabul edilen hastaların %50’ si sepsis tanısı aldığı ve bu hastaların yarıdan fazlasında ağır sepsis, dörtte birinde septik şok geliştiği bildirilmiştir [11].

2006’ da yayınlanan bir çalışmada İngiltere’ de yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %27’ sini ağır sepsis tanılı hastalar oluşturmaktadır [12]. Medline taramamızda Türkiye’ de sepsis insidansı ve mortalite hızı ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma bulunamamıştır. Kesin veriler olmamakla beraber YBÜ’ deki hastane kaynaklı bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6- 15.8 arasında bildirilmektedir [13,14].

Ağır sepsisin %80’ i halihazırda hastanede başka sebeplerden ötürü yatan hastalarda gözükmektedir [15].

2.3. Etiyoloji

Sepsis tablosu en sık bakteriler, bunları takiben sırasıyla mantarlar, virüsler ve parazitlerle meydana gelmektedir [16]. Antibiyotikler öncesi dönemde bakteriyel

enfeksiyonlar içerisinde gram pozitif bakteriler ağırlıkta iken, antibiyotikler sonrası dönemde gram negatif bakterilerin sıklığı artmıştır. Son 10 yılda ise yeniden gram pozitif bakteriler daha sık görülmeye başlanmıştır [1,10,15].

Bu konudaki en güncel veriler son 5 yılda sepsis ile ilgili yapılan klinik çalışmaların mikrobiyolojik verilerinin derlendiği aşağıdaki tabloda görülebilir (Tablo 2).

Sepsis tanılı hastalarda %30–50 oranında etiyolojik etken saptanamamaktadır [17,18]. Saptanan mikroorganizmaların önemli bir kısmını kommensal bakteriler oluşturmaktadır. Polimikrobiyal üremeler de nadir değildir.

Tablo 2
Sepsis Etkenler

	Hesaplanan sıklık
Gram pozitif bakteriler	% 30-50
Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>	% 14-24
Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>	% 5-11
Diğer <i>Staphylococcus spp.</i>	% 1-3
<i>S. pneumoniae</i>	% 9-12
Diğer <i>Streptococcus spp.</i>	% 6-11
<i>Enterococcus spp.</i>	% 3-13
Anaerob bakteriler	% 1-2
Diğer gram pozitif bakteriler	% 1-5
Gram negatif bakteriler	% 25-30
<i>Escherichia coli</i>	% 9-27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	% 8-15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	% 2-7
Diğer <i>Enterobacter spp.</i>	% 6-16
<i>Haemophilus influenza</i>	% 2-10
Anaeroplara	% 3-7
Diğer gram negatif bakteriler	% 3-12

Mantarlar	
Candida albicans	% 1-3
Diğer candida spp.	% 1-2
Parazitler	% 1-3
Virüsler	% 2-4

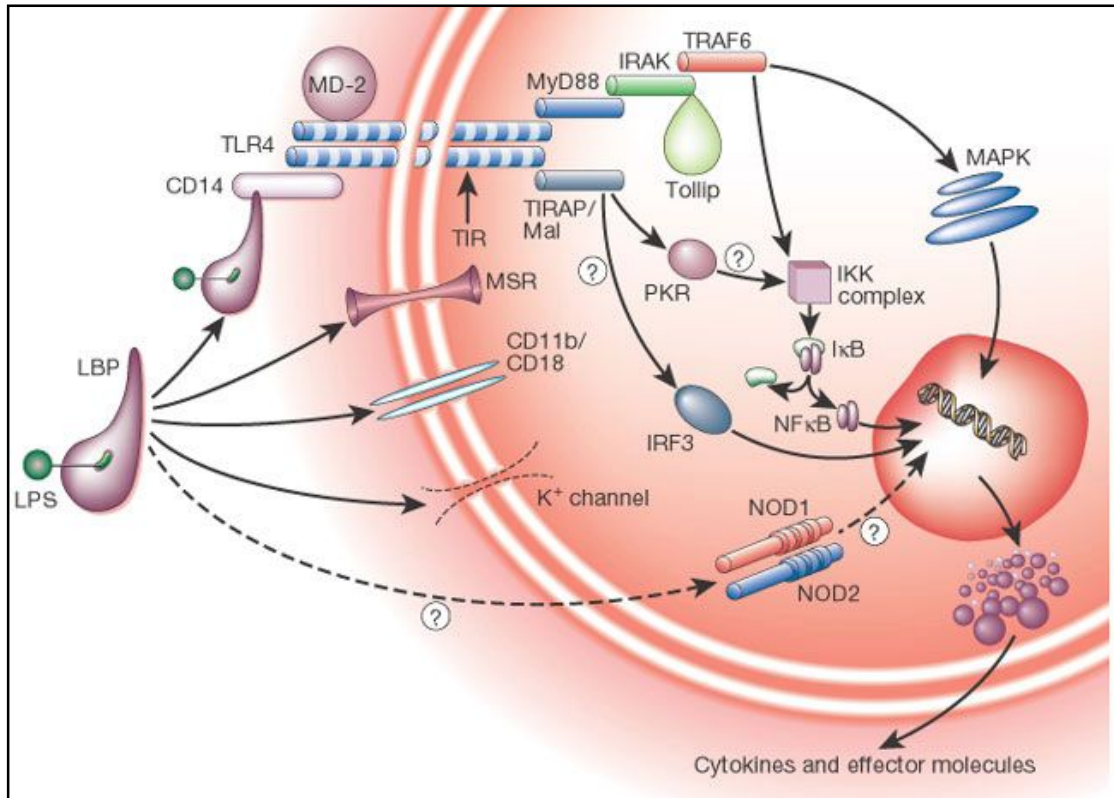
2.4. Patogenez

Sepsis etken mikroorganizma ile konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu oluşmaktadır; yani hem etken mikroorganizma hem de konağın cevabı sepsisten sorumludur [19]. Enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal veya sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Sözü geçen konak savunma mekanizmalarını üç kategoride toplayabiliriz; *anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler vb), spesifik ve nonspesifik hümmoral defans* [14]. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokuya girmelerini engeller. Travma, yanık veya perkütan damariçi kateterler bu bariyeri kıran etmenlerdir. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması ise vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bu bölgelerin obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına ve bakteriyel çoğalmaya neden olur (örn: safra yolları enfeksiyonları, postobstrüktif pnömoniler ve bazı üriner sistem enfeksiyonları) [20,21].

Ağır sepsis hastalarının önemli bir kısmı hastanede başka bir sebepten ötürü yatmakta olan hastalardan oluşmaktadır, bu grup hastalarda patogenezdeki önemli noktalardan biri konak savunma sisteminde, anatomik bariyerde olan zaafiyettir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem oluşturur iken, hastane kökenli sepsislerde damariçi kateter ve üriner kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ise hastane kökenli ve mekanik ventilatör ilişkili pnömoniler ön plana çıkmaktadır [22,23].

Mikroorganizmalar deri ve mukozalarda oluşan bariyeri geçtiklerinde doğal bağışıklık sisteminin üyeleri olan makrofajlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler ile karşılaşır. Dokularda bulunan bu hücreler gelişmiş reseptörleri sayesinde bakterilere ait lipopolisakkarid (LPS), teikoik asit, lipoteikoik asit, peptidoglikan, dış membran proteinleri, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), ısı şok proteinleri, lipopeptid, flajella, fimbria gibi yapıları tanırlar [24]. Gram negatif bakterilerde hücre duvar komponentleri olan LPS yapısındaki endotoksinler, sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelir. LPS, lipopolisakkarid bağlayıcı proteine (LBP) bağlanarak CD14 (cluster of differentiation 14) vasıtasıyla makrofaj yüzeyinde bulunan Toll-like reseptör-4' ü (TLR-4) uyarır. TLR monosit ve makrofaj yüzeyinde bulunan mitojen aktive protein kinaz (MAPK), nükleer faktör kappa-B (NF-kB) ve bir dizi transformasyon genini uyarabilen bir reseptör ailesidir [25,26]. Günümüze kadar insanlarda TLR ailesinin 10 üyesi tanımlanmıştır, TLR-4 ilk tanımlanan ve LPS bağlayan reseptördür [27]. LPS CD-14 aracılığı ile makrofaj yüzeyinde bulunan TLR-4' e bağlandığında hücre içinde tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi pek çok sitokin (IL-1, IL-12), kemokin (IL-8, makrophage inflammatory protein [MIP]-1 α), lipid mediyatörleri (prostoglandinler, lökotrienler) sentezleyecek kaskatları ve T hücre alt gruplarının farklılaşmasını tetikler [28]. LPS immün hücre yüzeyinde bulunan MSR (Macrophage scavenger receptor), CD11b, CD18 ve iyon kanallarına bağlanarak da etki göstermektedir. Ayrıca genetik mutasyonu olanlarda NOD-1 ve NOD-2 (nucleotide-binding oligomerization domain) reseptörleri aracılığıyla da bağlanma olabilmektedir (şekil 1) .

Şekil 1
LPS'nin Hücre Yüzeyini Tanımasının Şekilsel Anlatımı



[19] no' lu referanstan alınmıştır.

Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ana mediyatör yanıt $\text{TNF-}\alpha$ 'dır [29]. Bu sitokinin düşük dozlarda etkileri lokaldır, ana etkilerini lökosit ve endotel hücreleri üzerine yapar; bakteri öldürülmesi ve endotel geçirgenliğinde artış meydana gelir. $\text{TNF-}\alpha$ aynı zamanda IL-1 ve IL-6 üretimini artırır, bu sitokinin artışı sonucu koagülasyon kaskadını başlatan faktör VII üretimi artar. $\text{TNF-}\alpha$ ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin (örn: C reaktif protein, serum protein A vb.) üretim ve salınımını artırır. Enfeksiyona sistemik cevap bu salınan mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bir kısmı enflamasyonu arttırıcı ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6 vb) ve bir kısmı ise enflamasyonu önleyici (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Normalde sitokin cevabı belli bir denge içerisinde düzenlenir. Bu düzenin bozulmasını proenflamatuvar reaksiyon veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak sepsis klinik tablosu ortaya çıkar [30,31].

Antienflamatuvar etki ile yangı dışı bölgede lökosit-endotel etkileőimi (adezyon-yapıőma) baskılanır, yangı bölgesinden sızan kimyasal medyatörleri etkisizleőtiren maddeler salgılanır. Pankreatitli hastalarda yapılan bir çalışmada asit sıvısında enflamatuvar sitokinler baskın iken, lenf nodlarında ve plazmada anti-enflamatuvar sitokinlerin baskın olduğu saptanması buna örnektir [32]. Gözlenen bu sistemik anti-enflamatuvar yanıt hastalarda immün baskılanmaya ve ikinci enfeksiyon ataklarına sebep olabilir.

2.5. Organ Yetmezlik Gelişimi

Lokal mikrobiyolojik tehdide verilen immün yanıt, mikroorganizmanın yok edilememesi ve uzak organlarda gelişen bozuklukların kesin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bazı mikroorganizmalar sistemik dolaőıma karıőarak doğrudan kendileri ya da toksinlerinin etkisi ile sistemik etkilerde bulunabilirler (örn: Staphylococcus aureus toksik Şok toksini vb.) [33]. Enfeksiyona bağlı sistemik bulguların ortaya çıkmasında birincil sorumlu mikroorganizmanın kendisi değil enfeksiyon bölgesi ve mikroorganizma giriş kapısında sınırlandırılmazsa, sistemik dolaőıma katılan sitokinlerdir [34]. Bakteriyemi uzak organlardaki etkilerin oluőması için Şart değildir ama bir enfeksiyon sırasında bakteriyeminin olması enfeksiyonun sınırlandırılmadığının göstergesi olduğu için önemlidir.

2.5.1. Endotel Hücrelerinin Rolü

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, Platelet Activated Factor (PAF), lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu doğrudan veya nötrofilleri aktive ederek dolaylı olarak damar geçirgenliğini bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerde endotel permeabilitesini artırır. Endotel hücreleri, hem pıhtılaőmayı hem de enflamasyonu düzenleyen önemli moleküller salgılar. Normal koőullarda, endotel baskın olarak antikoagülan ve antitrombotik özellikler taşır. Bunu doku faktörü inhibitörleri, trombomodulin, nitrik oksit ve prostasiklin ekspresyonu ile sağlar [35]. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluőunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ

yetmezliği gelişir. Enflamasyon kontrol altından çıktığı zaman birçok yerde endotel hasarı olur ise multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır. Yine de sepsiste şok, pek çok sebebe bağlı olarak gelişebilir (distrbitif, hipovolemik, kardiyojenik, sitotoksik) [36].

2.5.2. Hipovolemi

Sepsiste ortaya çıkan mediyatrlere bağlı olarak venöz göllenme, kapiller geçirgenlik artışı ile damar içi efektif volümde kayıp gözlenir. Eğer hastalar bu dönemde iyi tedavi edilmezlerse vazokonstrksiyonun ve düşük kardiyak atımın hakim olduğu soğuk şok tablosu gelişir. Eksik volüm yerine konursa vazodilatasyon olur ve sistemik vasküler direnç düşer. Vazodilatasyonun egemen olduğu yüksek kardiyak atımlı şok tablosundan sorumlu durumlar [8]:

- Katekolaminlere karşı gelişen taşıflaksi ve vasküler düz kas hücrelerinde katekolaminlerin damar büzücü etkisine direnç gelişimi [37],
- Adrenerjik reseptörlerin regülasyonunu sağlayan glukokortikoidlerin, üretiminin yetersiz olması, kortikoid direnci,
- Nitrik oksit salınımı (enfekte dokudan ve enfekte dokuya uzak endotelden) [38] ,
- Baroreflaks mekanizmaların bozulması ve nrohipofizer vazopressin depolarının boşalması sebebiyle azalan vazopressin düzeyleri [39],
- PAF salınımı,
- Bradikinin salınımı [40],
- Hipoksinin ve laktatın aktive ettiği damar düz kas hücrelerindeki K_{ATP} kanalları [41].

Kanda dolaşan yüksek düzeyde damar büzücü hormonlara (norepinefrin, epinefrin, endotelin-1 anjiotensin-II) rağmen enflamasyonun tetiklediği vazodilatasyon baskın hale gelir.

2.5.3. Kardiyovasküler Disfonksiyon

Septik hastalarda kalp kasi kasılması bozulmuş ve ejeksiyon fraksiyonu düşmüştür. Düşük ejeksiyon fraksiyonunu kompanze etmek için hastalarda ventriküler dilatasyon gözlenir [42]. Kalp işlevi bozukluğundan TNF- α ve nitrik oksit salınımı da sorumludur. NO hücre içi kalsiyum metabolizmasını bozarak, süperoksit oluşumunu arttırarak ve vazodilatasyon sonucu kardiyak kontraktiliteyi bozarak etki eder [43]. Kalp işlev bozukluğunun bir diğer mekanizması da mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı hipoksidir.

2.5.4. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

Sepsiste önemli bir konu da prokoagulan faktörlerde artış ve antikoagulan faktörlerde azalma ile birlikte prokoagulan-antikoagulan dengesindeki değişikliktir. Sepsiste doku faktörünün tetiklediği koagülasyon kaskadı nedeniyle faktör 7 (ekstremsk yolak) üzerinden trombin oluşumu gözlenir [44]. Trombin' in kendisi faktör 8' i ve faktör 11' i tetikleyerek intrinsik yolu da aktive eder, dolaşımda mikrotrombüsler oluşur. Kontrolsüz devam eden pıhtılaşmalar sonrası tüketime bağlı kanamalar olabilir. Diğer yandan sepsiste tüketime bağlı ve azalmış senteze bağlı olarak protein-C, protein-S, antitrombin III ve doku faktör yolu inhibitörü düzeyleri azalmıştır. Bu azalış pıhtılaşmaya yatkınlığı daha da arttırır [19].

2.5.5. Mikrovasküler Dolaşım Yetersizliği

Ağır sepsis ve septik şokta spektrofotometrik görüntüleme ile yapılan ölçümlerde mikrovasküler dolaşımda şantlar saptanmıştır [45]. Bu şantlar mikrotrombüslere, hasarlanan endotel hücrelerinin şişerek mikrovasküler lümeni tıkamasına, aktive lökositlerin endotele yapışmasına bağlı olarak akışkanlığı bozmasına, eritrosit duvarının elastikiyetinin bozulmasına bağlı olarak mikrovasküler dolaşımı bozmasına bağlı olabilir [46]. Oluşan şantlara bağlı olarak pompalanan kanın dağılımında da bozukluk vardır. Serebral dolaşım korunmaya çalışılırken, mezenterik kan akımı azalır [47]. Ağır sepsis ve septik şokta görülen laktat

yüksekliği ve metabolik asidoz doku hipoksisini ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun göstergesidir.

2.5.6. Apoptozis

Ağır sepsis/septik şok patogeneğinde, apoptoz yoluyla hücre ölümünün önemli rol oynadığına dair bulgular giderek artmaktadır. Deneysel sepsis modellerinde, LPS ve TNF- α gibi pek çok proenflamatuvar mediyatörün, endotel ve diğer çeşitli hücre tiplerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir [48]. Septik şoktan ötürü ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında hastaların organlarında organ yetmezliğini açıklayacak derecede nekroz saptanmaması, organ yetmezliği gelişen hastaların iyileştiklerinde kardiyak ve renal fonksiyonlarının normale dönmesi bu görüşü desteklemektedir [49]. Lenfositlerde, dendritik hücrelerde, dalak ve lenfoid dokuda gösterilen apoptozisin, sitokinlerin selüler kaspaz 8' i ve kaspaz 3' ü aktive etmesiyle meydana gelmektedir [50]. Ağır sepsiste bir sonraki tedavi hedefi bu yolaklardır.

2.6. Klinik Bulgular

Sepsis enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanır. Klinikte SIRS bulguları önemli olmasına rağmen her hastada SIRS bulgularının olmayabileceği, sepsisin son derece silik bulgularla seyrebileceği, hastanelerde her türlü klinik bozuklukta sepsisin hatırlanması ve aktif bir tedavi uygulaması başlanması önerildiği görülmektedir [51].

Sepsis tanımlarının çeşitli sorunları nedeniyle ileride kullanıma girebilecek başka tanımlama sistemleri de ortaya atılmıştır. PIRO (P:predisposition, I:infection, R:response, O:organ dysfunction) bir evrelendirme sistemi olarak sepsisi tanımlayan ve klinik kullanımı için zaman gereken bir öneri sistemidir [52].

Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi ayrıntılı öykü ve fizik muayene önem taşır. Fizik muayenede enfeksiyon odağına ait bulgular saptanabilir; yakın dönemde geçirilmiş cerrahiler, hasta üzerinde takılı olan yapay cihazlar (port kateteri, protez, kalp pili vs) sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Tüm pansumanlar açılıp yara

yerleri dikkatlice kontrol edilmelidir. İmmobil hastalarda bası yerleri mutlaka dikkatlice muayene edilmelidir. Göz dibi bakısında kandida endoftalmiti yakalanabilir. Fakat tüm detaylı incelemelere rağmen enfeksiyon odağı saptanamayabilir.

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşulurken günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıt gerekli değildir [53]. Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıt ulaşılamamaktadır. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir.

Periferik kan sayımında nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilir. Nötrofil yanıtının ayırıcı tanıda işe yaramadığı fakat tedavi etkinliğinin takibi yönünden faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Lenfopeni nötrofili gibi bakteriyemi belirleyicilerinden olabileceği belirtilmiştir [54]. Bunun nedeninin lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca mediyatörü olan TNF- α bağlayabilen çok sayıda reseptör olduğu ve TNF- α ile uyarım sonucu lenfositlerin apoptozise uğradığı belirtilmiştir [55]. Trombositopeni de görülebilmektedir, trombositopeni öncelikle yaygın damar içi koagülasyonunu düşündürmelidir, ancak enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması ve immün yıkım unutulmamalıdır. Serum trigliserid düzeyleri, serbest yağ asitleri artar [56], azalmış lesitin kolesterol açil transferaz aktivitesine bağlı olarak düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) ve yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL) düzeyleri azalır [57]. Sepsiste artan insülin direncine bağlı hiperglisemi görülebilir [58]. Hipogliseminin olması akla adrenal yetmezliği getirmelidir. Böbrek yetmezliğine bağlı üre kreatinin yüksekliği saptanabilir. Akut akciğer hasarına bağlı hipoksi ($PO_2/FiO_2 < 300$ mm-Hg) görülebilir. Şoka bağlı gelişen şantlar nedeniyle mezenterik dolaşım bozulur, gastrointestinal sistemde hipoperfüzyona bağlı ileus gelişebilir, gastrointestinal duvar geçirgenliğinin artması bakteriyel translokasyona yol açabilir. Karaciğer enzimlerinde kolestatik tarzda yükselme olabilir. Hipofizer hormonların pulsatil salınımı bozulur [59]. Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

uyarısına yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir [60]. Serum laktat düzeyleri artmış olabilir, yüksek laktat düzeyleri bozulmuş dolaşımı ve doku hipoksisini gösterebileceği gibi, artan glikolize bağlı artan pürivat düzeyi ile ve azalmış hepatik klirens nedeniyle de olabilir [61]

CRP; TNF- α , IL-1 ve IL-6 uyarısıyla başlıca karaciğerden sentezlenen, bir akut faz proteindir. Uyarımdan ortalama 4-6 saat sonra salgılanması başlar ve pik değerine 36-50 saatte ulaşır. Sepsis tanısında duyarlılığı %68-98.5 arasında, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur [62]. CRP değerinin günlük ölçümü hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sepsis tanısı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde önerilmektedir [63].

Prokalsitonin TNF- α ve interlökinlerin uyarısı ile enflamasyonun erken dönemlerinde saptanabilir, ancak travma veya SIRS gibi değişik enflamatuvar durumlarda yüksek seyrettiği için sepsisi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır [64].

Hastalardan kan kültürleri ve enfeksiyon odağı şüphelenilen bölgelerden kültürler alınmalıdır. Örnekler doğrudan mikroskopik bakı, gram boyama ile incelenmelidir. Hala hazırda durumu kritik hastada bakteriyel enfeksiyon olup olmadığını gösterecek dolayısı ile antibiyotik başlanıp başlanmayacağını saptayabilecek genel kullanımda bir biyokimyasal parametre yoktur.

2.7. Tedavi

2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi ve destek tedavisi oluşturur. Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Kültürlerin alınması ardından destek tedavisi ve olası mikrobiyal ajana yönelik ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, kültür-antibiyoqram sonuçlarında pozitiflik saptanması halinde gerekli ise antibiyoterapinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir [65]. Seçilen antibiyotik bakterisit etkili olmalı ve damar yolundan verilmelidir. İkili antibiyotik tedavisinin tekli tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir.

Sistemlere göre ampirik antibiyotik önerileri tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3
Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Şüphelenilen Enfeksiyon Bölgesi	Antibiyotik Rejimi
Pnömoni	
Toplum kökenli	İkinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin + Makrolid
Hastane kökenli	Anti psödomonal betalaktam / Karbapenem + Aminoglikozid
Üriner sistem	
Toplum kökenli	Sulbaktam-ampisilin / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam + Aminoglikozid
Deri ve yumuşak doku	
Toplum kökenli	Penisilin G + Antistafilokokkal betalaktam
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam / üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikozid
İntra-abdominal ve bilier sistem	
Toplum kökenli	Metronidazol/klindamisin + Kinolon / üçüncü kuşak sefalosporin
Hastane kökenli	Karbapenem +Antifungal ?
Nötropenik	Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid

[8-14-30] no' lu referanslardan uyarlanmıştır.

Apsesi olan ya da içi boş organlarda obstrüksiyon neticesinde oluşan enfeksiyonu olan hastalarda uygun olan girişimsel müdahaleler yapılmalı, hastane kökenli sepsislerde tüm damar içi kateterler ve üriner kateterler değiştirilmelidir.

Odağı belirlenemeyen toplum kökenli hastalarda muhtemel odak akciğerler ya da üriner sistemdir. Yine de enfeksiyon odağı aşikar olmayan hastalarda endokardit, septik artrit, osteomyelit, karın içi sebepler araştırılmalıdır.

2.7.2. Destek Tedavisi

Septik şokun ana özelliği azalmış periferik direnç ve buna ikincil dağılımsal bozukluklardır. Erken dönemde venodilatasyon ve mikrovasküler yapılardan sıvı kaçağı sonucu oluşan volüm kaybı ve kardiyak ön yük azalması yeterli sıvı tedavisi ile geri dönüştürülebilmektedir. Mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için hastalara tanı konur konmaz uygun antibiyotik tedavisi ile beraber uygun sıvı tedavisi de başlanmalıdır. Uygun sıvı tedavisi için hedefler [66];

- Ortalama arter basıncı > 65 mm-Hg
- İdrar çıkışı > 0.5 ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (CVP) : 8–12 mm-Hg
- Santral venöz O₂ satürasyonu: (ScVO₂) > %70

Ağır sepsis, septik şok tablosunda olan hastalara hem sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi için hem de vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Hastalara verilecek sıvının kesin miktarı yoktur. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz basınç takip edilmelidir. Akciğer ödemi bir basınç problemi ve pulmoner yatakta hidrostatik basınç > 18 mm-Hg olduktan sonra başlar.

Kolloid sıvılar ve kristaloidler arasında birbirlerine üstünlük yoktur [67]. Hücre dışı bölgelerde dağılım açısından farkları olduğu için aynı etkiyi sağlamak için kolloid sıvıya oranla yaklaşık 3 kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gereklidir. Kristaloidler damar içi yaktan doku arasına dağıldığı için daha çok ödeme yol açabilirler. Albümin de kristaloidler kadar güvenlidir, fakat maliyetlidir.

Hedef hemoglobin değeri 7-9 gr/dl olacak şekilde eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Eğer hedef ScVO₂ değeri sağlanamıyor ise hastalara dobutamin infüzyonu

başlanmalıdır. Verilen sıvı tedavisine rağmen hedef basınçlar sağlanamıyorsa damar büzücü tedaviler başlanmalıdır, tedavi seçenekleri olan dopamin ve norepinefrinin birbirlerine gösterilmiş üstünlüğü yoktur. Norepinefrinin inotropik ve kronotropik etkisi dopamine kıyasla daha azdır ancak ilk tercih edilecek damar büzücü ilaç dopamindir [66]. Renal dozda dopamin tedavisinin yeri yoktur. Hastalara verilen sıvı, inotrop, damar büzücü tedavilere rağmen ScVO₂ hedefi tutturulamıyorsa hastalar mekanik ventilatöre bağlanıp sedatize edilerek oksijen sunumu ve tüketimi optimuma getirilmelidir.

2.7.3. Steroid Tedavisi

Stres durumunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın sitokinler, hipotansiyon, doku zedelenmesi gibi etkenlerle uyarılmasıyla kortikotropin ve dolayısıyla kortizol salınımı artmaktadır. Stres durumunda normal adrenal cevabın kortizol seviyesini 18-20 µg/dl' nin üzerine çıkartması beklenmektedir. Sepsisli hastalarda herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol seviyesinin 10 µg/dl' nin altında veya serum kortizol seviyesi 10-34 µg/dl arasında olup da kortikotropin uyarı testine 9 µg/dl' nin altında yanıt olması hastalarda adrenal yetmezliğin olduğunu desteklemektedir. Kanıtlanmış veya şüpheli adrenal yetmezlikli ağır sepsis/septik şoktaki hastalara 50 mg hidrokortizonun her altı saatte bir (300 mg/gün) damardan, yedi gün süre ile verilmesi önerilmektedir [68].

2.7.4. Yoğun İnsülin Tedavisi

Ciddi hastalık halinde diyabet olmasa dahi insülin direncine ve insülin karşıtı hormonların artışına bağlı hiperglisemi görülmektedir. Hipergliseminin bakteri fagositozu üzerinde olumsuz etkileri, insülinin de anti-apoptotik etkileri gibi immün sistem üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Kan şekerinin 80-110 mg/dl arasında tutulmasının mortaliteyi %34 oranında azalttığı aynı zamanda bakteriyemi insidansını, akut böbrek yetmezliği gelişimini ve polinöropati görülme sıklığını azalttığı belirtilmektedir [69]. 2008 de yayınlanan sepsis kılavuzunda hedef kan şekeri 150 mg/dl altı olarak belirlenmiştir [66]. Kendi birimizde yapılan bir çalışmada sıkı kan şekeri kontrolü ile mortalite kazancı olmamakla birlikte benzer morbidite kazancı elde edildiği saptanmıştır [70].

2.7.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi

Trombin oluşumunu kontrol eden ana sistem ve enflamatuvar yanıtı sınırlandıran sistem APC üzerinde kesişmektedir. APC Faktör Va ve VIIIa' yı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek aPTT' yi uzatır, plazminojen aktivatör inhibitörü 1' i (PAI 1) ve trombin aktive fibrinoliz inhibitörü' nü (TAFI) inhibe ederek fibrinolitik sistemi etkiler. Bunun yanında endotelde bulunan protein C reseptörlerine bağlanarak nükleer- $\kappa\beta$ ' yı inhibe ederek sitokin salınımını engeller. Prowess çalışmasında drotrecogin alfa (rekombinant aktive protein C) tedavisinin mortaliteyi %30.8' den %24.7'ye düşürdüğü saptanmıştır [71].

2.7.6. Organ Yetmezlik Tedavisi

Sepsis tanısı ile izlenen hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliğinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliğinde (ABY) böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı %58-70 arasındadır. Konvansiyonel diyaliz ile düşük akımlı kesintisiz diyaliz tedavilerinin mortaliteye etki açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur [72].

İlerleyici hipoksemi, hiperkapni veya solunum kaslarında zaafiyet durumlarında hastalara mekanik ventilatör desteği sağlanmalıdır. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalara sedoanaljezik ilaçlar uygulanarak etkin sedoanaljezi sağlanmalıdır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalara stres ülseri gelişimi açısından risk altında olduklarından ülser profilaksisi verilmelidir.

Aktif kanaması ve koagülopatisi olmayan tüm ağır sepsis ve septik şoklu hastalara derin ven trombozu oluşumunu önleyici tedaviler (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin) verilmeli, kompresyon çorapları giydirilmelidir.

2.7.7. Prognoz

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir. Takip eden 6 ay içinde enfeksiyonun zayıf kontrolü, immün baskılanma, yoğun bakıma ait komplikasyonlar,

organ yetmezlikleri ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak ölüm riski normal popülasyona oranla yüksek seyretmektedir.

Hangi hastalarda sepsis seyrinin daha ağır olacağı agresif tedavilerin erken başlaması açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle hastalık ağırlığını öngören skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

APACHE skoru: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skorunun, revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olup hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skorlama kullanmaktadır. Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir ilişki göstermektedir.

SOFA skoru: Sequential Organ Failure Assesment skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş 6 organ sisteminin (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, börekler, santral sinir sistemi) değerlendirildiği bir skordur. Ağır sepsis hastalarının gidişatının günlük olarak değerlendirilmesini sağlar. Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir.

Tüm bu skorlama sistemlerine rağmen hastalığın tanısı ve takibinde ağırlığını gösteren ucuz, tekrarlanabilir, pratik biyokimyasal belirteçlerin yokluğu bir sıkıntıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalar lökosit formülü, CRP, prokalsitonin ve TNF- α üzerinde yoğunlaşmaktadır ancak bu ölçümlerin tanı anındaki değerlerinin hastalığın mortalitesi üzerinde belirleyiciliği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Ağustos 2003- Ekim 2009 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesi' nde ağır sepsis/septik şok tanısı ile izlenen tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildiler.

3.2. Yöntem

Hastaların hastane kayıtları ve yoğun bakım ünitesinin veri bankasındaki kayıtları geriye yönelik olarak incelendi. Ağır sepsis/septik şok tanısı olan hastaların diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve malignite hastalıklarına sahip olup olmadıkları; tanı sırası veya yoğun bakıma kabulünden sonraki ilk 24 saat içindeki APACHE, SOFA skorları ve MOF (multiorgan failure) derecesi; tanı sırasında CRP, beyaz küre (WBC), lenfosit (L), trombosit (Plt) değerleri ile bu parametrelerin ilk 3 günlük (örn: CRP0, CRP1, CRP2, CRP3) değerleri ve hastaların yoğun bakımda kalış süreleri not edildi.

Yoğun bakım ünitemizde sepsis tanısı ACCP ve SCCM uzlaşısı konferansında belirtilen kriterler ışığında konulmaktadır. Sepsis tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen hastaların tanı anı yoğun bakıma katılış günleri olarak kabul edildi. Birincil sonlanım exitus olarak alındı.

3.3. İstatistik

Bu çalışmada yoğun bakımdan taburculuk sırasında sağ olanlar ve exitus olanlar olmak üzere iki grup hasta verileri kıyaslandı. İstatistiksel ana bağımlı değişken ölüm olarak alındı. Ordinal değerler hariç tüm rakamsal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Veri karşılaştırması Student t-test kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin tekli çözümlerinde Kaplan-Meier sağkalım eğrileri çizilerek iki grup arasındaki farkın sınanmasında Long-Rank testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin tekli çözümlerinde Cox Oransal Risk Modeli kullanıldı. Çoklu değişken çözümlerinde prognostik etkenleri belirlemede yoğun bakım yatış günü göz önüne alınarak, bu çalışmada tek değişkenli çözümlerde anlamlı bulunan ve literatürde anlamlı olduğu kabul gören değişkenler (örn: yaş) model oluşturularak sınıandı. Tüm istatistiksel verilerde $p = < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3.4. Sonlanım

Hastaların yoğun bakımdan çıkışları sonlanım olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Ağustos 2003- Ekim 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesi' ne İç Hastalıkları adına kabul edilen 656 hastanın, 420' sini ağır sepsis/ septik şok tanılı hastalar oluşturmaktaydı. 420 hastadan 44' ünün verilerine ulaşamadığı için çalışmaya 376 hasta dahil edildi. 376 hastanın 215' ini erkek (%57.3), 161' ini kadın (%42.8) popülasyon oluşturmaktaydı. Hastaların genel yaş ortalaması 68 (19-101), erkeklerin yaş ortalaması 67, kadınların 68 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4
Cinsiyet

Cinsiyet	Sayı	Yaş ortalaması
Erkek	215 (%57.2)	67 ± 15.89
Kadın	161 (%42.8)	68 ± 18.02
Toplam	376	68 ± 16.81

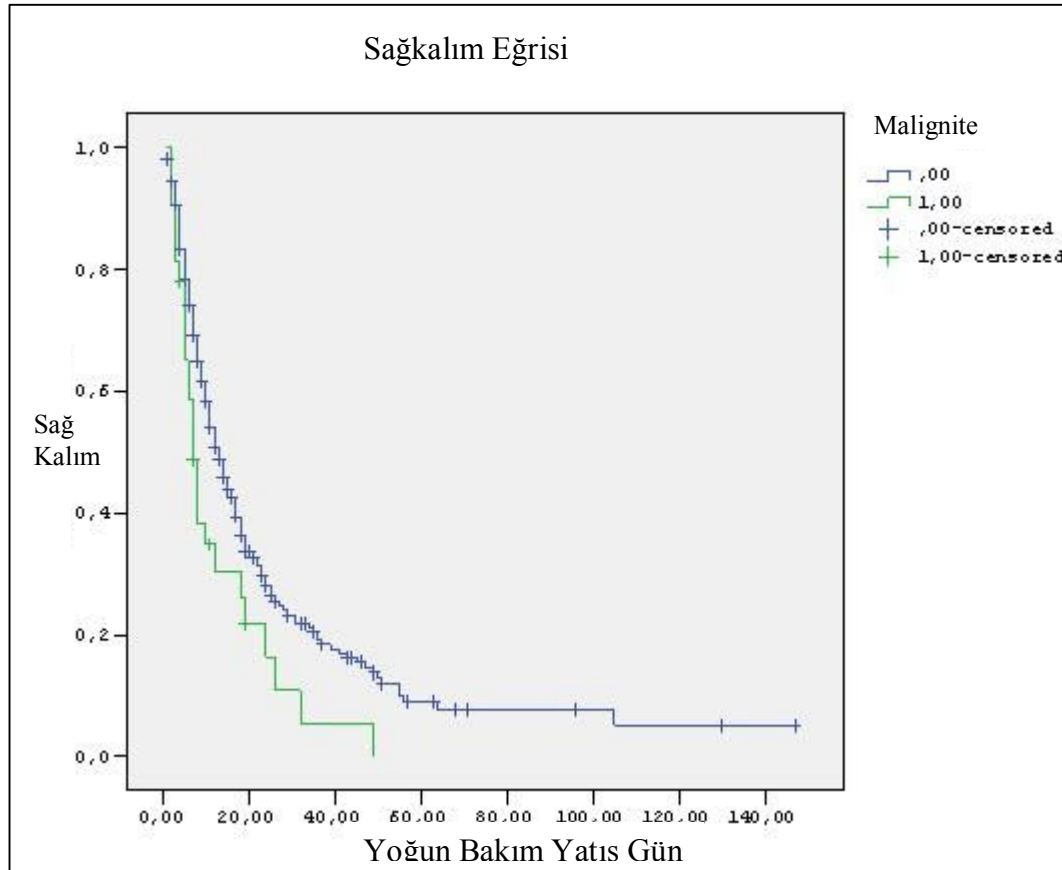
Hastaların 52'sinde DM (%14), 32'sinde malignite (%8.6), 41'inde KOAH (%10.8), 24'ünde KBY (%6.5) tanısı mevcuttu. Bu tanılara sahip olan hastaların ölüm oranları Kaplan-Meier sağkalım eğrileri çizilerek aralarındaki fark yoğun bakımda kalış süreleri göz önüne alınarak hesaplandı, sonuçlar tablo 5'te verilmiştir. Her iki grup arasında malignite tanısı olanlarla olmayanların ölüm oranları arasında anlamlı fark saptandı (p=0.013).

Tablo 5
Ek Hastalıklar

	Sağ kalanlar	Ölenler	p değeri
DM	15 (% 29)	37 (% 71)	0.538
Malignite	5 (% 16)	27 (% 84)	<u>0.013</u>
KOAH	11 (% 27)	30 (% 73)	0.762
KBY	9 (% 38)	15 (% 62)	0.898

Maligniteye sahip hastaların Kaplan-Meier sağkalım eğrisi şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2
Malignite- Ölüm İlişkisi (Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi)



376 sepsis hastasının 253’ ü öldü (%67), ölen hastaların 143’ ü erkek (%56.5), 110’ u kadın (%43.5) popülasyondan oluşmakta idi ($p=0.870$).

Sürekli değişken veriler Cox regresyon yöntemi ile tekli modellerde yoğun bakım yatış günü göz önüne alındığında ölümü öngörebilirlik her iki grup arasında karşılaştırıldığında APACHE ve SOFA skorlarının ölen hasta grubunda sağ kalan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Ölen grupta sağ kalan gruba kıyasla sepsis tanısı veya yoğun bakıma kabulünde organ yetmezlik sayısı (MOF) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Ölen hasta grubunda 2.-3. gün WBC sayımı (WBC2-3) ve 3. gün CRP (CRP3) değeri sağ kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.041$, <0.001 ve 0.001). Ölen hasta

grubunda 1. ve 3. günlerdeki lenfosit ölçümleri ile 3 günlük izlem boyunca trombosit ölçümleri diğer gruba kıyasla anlamlı olarak düşük seyretti (L1- L3 p=0.005-<0.001; Plt0- Plt1- Plt2- Plt3 p=0.007- <0.001- <0.001- <0.001) (tablo 6).

Tablo 6

Sağ Kalanlar İle Ölenler Arasında Takip Parametrelerinin Karşılaştırması

	Sağ kalanlar	Ölenler	p değeri
APACHE	23 (20-25)	29 (28-31)	<0.001
SOFA	7 (6-9)	11 (10-12)	<0.001
MOF	3 (3-4)	4 (4-4)	<0.001
WBC0 (uL)	15286 ± 17745	14539 ± 10324	0.684
WBC1 (uL)	14126 ± 8212	14624 ± 13090	0.325
WBC2 (uL)	13005 ± 8008	14209 ± 10258	0.041
WBC3 (uL)	12214 ± 5691	14008 ± 8622	<0.001
L0 (uL)	1491 ± 7258	696 ± 843	0.394
L1 (uL)	896 ± 1128	650 ± 1009	0.050
L2 (uL)	716 ± 837	871 ± 5070	0.861
L3 (uL)	790 ± 1202	486 ± 697	<0.001
Plt0/ mm³ x10³	172 ± 155	142 ± 137	0.007
Plt1/ mm³ x10³	175 ± 149	130 ± 128	<0.001
Plt2/ mm³ x10³	161 ± 147	104 ± 111	<0.001
Plt3/ mm³ x10³	142 ± 142	91 ± 119	<0.001
CRP0 (mg/l)	84 ± 102	83 ± 107	0.954
CRP1 (mg/l)	114 ± 111	89 ± 104	0.051
CRP2 (mg/l)	96 ± 103	87 ± 107	0.091
CRP3 (mg/l)	87 ± 100	73 ± 99	0.001

Ordinal değerler ¹ hariç tüm rakamsal değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

¹ Ordinal değerler Mediyana + %95 Güven Aralığı olarak verilmiştir.

Tek değişkenli çözümlenmelerde anlamlı bulunan ve literatürde anlamlı olduğu kabul gören (örn: yaş) değişkenler model oluşturularak çoklu analizler yapıldı. Ölen hasta grubunda sağ kalanlara göre APACHE II ($p<0.001$) ve SOFA skoru ($p=0.028$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Ölen hasta grubunda anlamlı olarak malignite fazla, trombosit değerleri düşük (plt1, plt2 ve plt3 için sırasıyla p değerleri 0.011, <0.001 , <0.001) bulundu (tablo 7).

Tablo 7
Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Sağ kalan hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	Ölen hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	p değeri
Malignite	5	27	<u>,041</u>
APACHE	23 (7 - 44)	29 (7 – 55)	<u>,000</u>
SOFA	8 (2 - 18)	10 (2 - 21)	<u>,028</u>
WBC2 (uL)	13131 (500 - 58600)	14211 (300 - 77400)	,666
L1 (uL)	1011 (40 - 9291)	839 (11 - 11259)	,598
CRP3(mg/l)	147 (2 - 344)	159 (4,78 - 409)	,110
Plt3/mm3	180392 (14000 - 713000)	140068 (7000 -960000)	<u>,000</u>

Yaş düzeltme faktörü olarak kullanılmıştır.

Hastaların yoğun bakım yatış günleri göz önüne alınmıştır.

Hastaların 3 günlük WBC, lenfosit, trombosit ve CRP değişimleri kıyaslandığında WBC ($p=0.661$), lenfosit ($p=0.532$), CRP ($p=0.925$) değişimleri anlamlı bulunmaz iken, izlemde trombosit değerlerinde ölen grupta sağ kalan gruba göre belirgin düşüş ($p<0.001$) olduğu gözlemlendi (tablo8). Sürekli değişkenlerin sıfırıncı gün biyokimyasal değerleri baz alınarak yapılan değişim çizelgesi tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8
Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişim Karşılaştırması

	Sağ kalan hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	Ölen hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	p değeri
Plt (0-3)	79156 (1000 – 537000)	70175 (1000 – 452000)	<u>0,000</u>
WBC (0-3)	6135 (100 – 47000)	8470 (100 – 166200)	0,661
L (0-3)	533 (1 – 4583)	1481 (10 – 79227)	0,532
CRP (0-3)	95 (0,8 – 296)	76 (2 - 312)	0,925

Yaş düzeltme faktörü olarak kullanılmıştır.

Hastaların yoğun bakım yatış günleri göz önüne alınmıştır.

Tekli analizlerde anlamlı bulunan trombosit değişimi çoklu analizlere tabi tutuldu, sonuçlar tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9
Çoklu Analizler

	Sağ kalan hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	Ölen hastalar Ortanca (minimum-maksimum)	p değeri
Malignite	5	27	<u>,021</u>
APACHE	23 (7 - 44)	29 (7 – 55)	<u>,049</u>
SOFA	8 (2 - 18)	10 (2 - 21)	<u>,014</u>
Plt (0-3)	79156 (1000 – 537000)	70175 (1000 – 452000)	<u>,039</u>

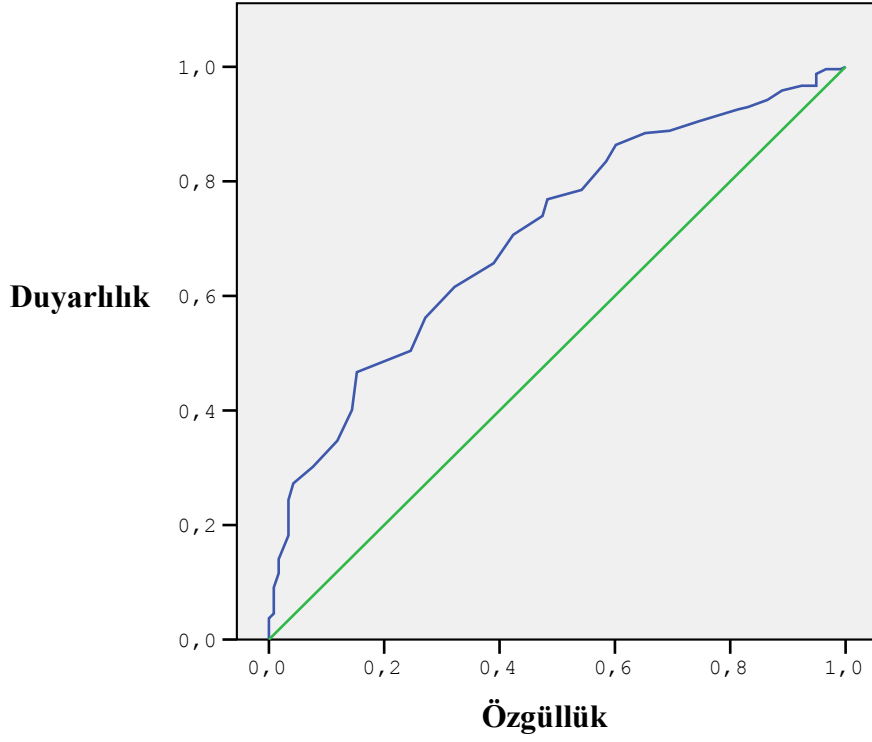
Yaş düzeltme faktörü olarak kullanılmıştır.

Hastaların yoğun bakım yatış günleri göz önüne alınmıştır.

APACHE değerindeki her 1 birimlik artış ölümden 0.7 birimlik artışa denk geldiği saptandı. APACHE için çizilen ROC eğrisi (Receiver operating characteristic curves) şekil 3’ de verilmiştir. APACHE değeri 30.5’ in üzerinde olan hastaların

30.5'in altında olan hastalara oranla 3,5 kat daha fazla ölüm oranına sahip oldukları tespit edildi.

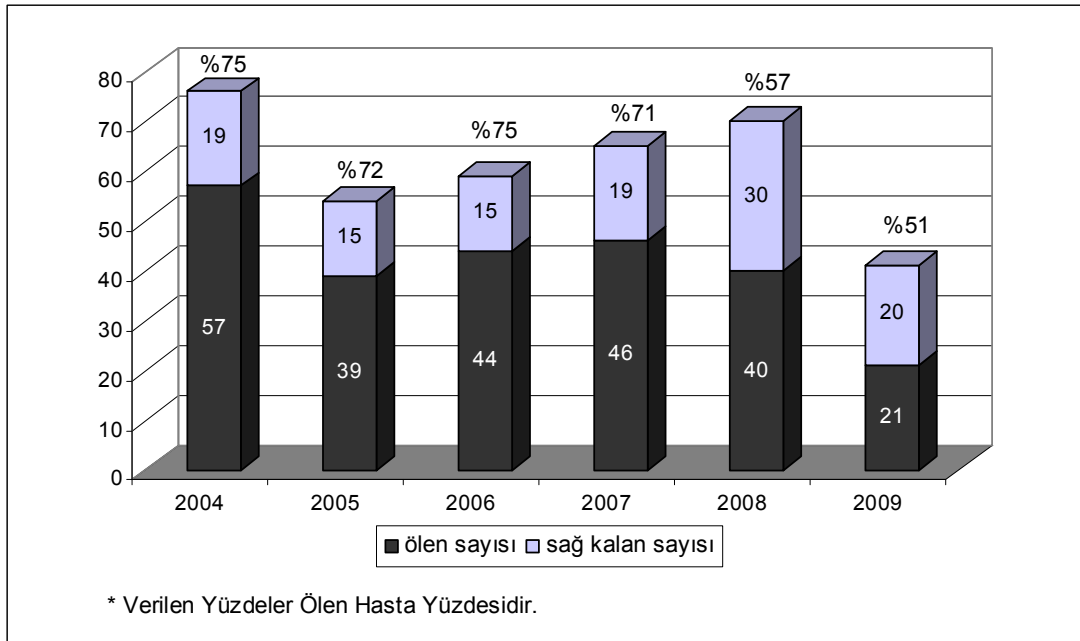
Şekil 3
APACHE Skoru İçin ROC Eğrisi



5. TARTIŞMA

Çağımızda tıpta meydana gelen gelişmeler beraberinde sepsis görülme sıklığını arttırmış ve ölüm sebepleri arasında sepsisi ön sıralara çekmiştir. Son 20 yılda sepsis insidansı 20 kat artmış, Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre sepsis her yıl 700 000' i aşkın yeni vaka ve 200 000 ölüm nedeni olarak gösterilmiştir. Medline taramamıza göre ülkemizde sepsis insidansını ve mortalitesini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim verilerimize göre 2003 yılından itibaren Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi' ne yatan hastalarda sepsis sıklığı %64 olarak bulunmuştur.

Şekil 4
Yıllara Göre Ölüm Oranları



Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis/ağır sepsis mortalite oranlarının çeşitli yayınlarda %20-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Fransa'da 22 merkezde yapılan bir çalışmada septik şok hastalarında mortalite oranı %60.1 olarak bildirilmiştir. 28 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir yıllık kohortta septik şok hastalarında hastane kökenli enfeksiyonu olan grupta hastane içi mortalite hızı %66'ya kadar çıkmaktadır [10]. 2008 yılında Brezilya' nın epidemiyolojik verilerini sunan bir çalışmada ağır sepsis ve septik şokta ortalama mortalite oranı

%64 olarak sunulmuştur [73]. Bizim ünitemizin ağır sepsis ve septik şok hastalarında literatüre benzer şekilde mortalite oranı %67 olarak saptanmıştır, ancak tanı anı MOF değerleri yüksek seyretmektedir.

Sepsisli hastalarda altta yatan hastalık sıklığı ile bunların mortalite üzerine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aliberti ve ark. 2003 yılında yayınlanan makalelerinde immünosupresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve kronik böbrek yetmezliğinin sepsisli olgularda ölüm riskini arttırdığını bildirmişlerdir [6]. Karşıt olarak Arvanitidou ve ark. malignite, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sirozun mortaliteyi arttırmadığını bildirmişlerdir [74]. 2009’ da yayınlanan bir makalede komorbiditelerin sepsisli hastalarda hastane içi mortalite hızı için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir [75]. Bizim çalışmamızda DM ($p=0.538$), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($p=0.762$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0.898$) mortaliteyi arttıran faktörler olarak bulunmaz iken malignite ($p=0.013$) mortalite ile yakın ilişkili bulunmuştur; siroz, kalp yetersizliği tanıları ile mortalite ilişkisi veri yetersizliği nedeni ile incelenememiştir.

Ağır sepsis hastalarında mortalite hızını belirleyen önemli bir zaman dilimi, hastaların yoğun bakıma gelmeden önce geçirdikleri dönemdir. Bu “altın saatler” de nelerin yapıldığı ya da nelerin yapılmadığı hastanın yoğun bakıma kabulü sırası ve sonrası gelişen organ yetmezliklerini, uygulanacak tedavilerin yoğunluğunu, hastaların mortalite hızlarını belirlemektedir. Rivers ve arkadaşlarının erken hedefe yönelik tedavi yaklaşımını tanımladıkları çalışmalarında; hastaların acil serviste geçirdikleri ilk 6 saatte uygun sıvı tedavisi, inotropik ve vazopressör tedavi almalarının hipotansiyonla ve global hipoksiyle doğru mücadele verilmesinin hastaların yoğun bakıma nakli sonrası ilk 72 saatte mekanik ventilatöre olan gereksinimlerini, vazopressör ve inotrop ihtiyaçlarını, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmakta ve daha ağır hastalarda daha belirgin olmak üzere mortaliteyi absölü %16 oranında azalttığı rapor edilmiştir [76]. Uygun olmayan antibiyotik başlanan hastalarda yoğun bakımda uygun antibiyotik başlanan hastalara kıyasla mortalite 8 kat artmaktadır [77]. Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen

her saatte mortalite %9 artmaktadır [78]. Yoğun bakıma kabul sırasında MOF değerlerinde literatüre kıyasla olan yükseklik nedeni ile merkezimizde hastaların yoğun bakıma transferi öncesi resüsitasyonu konusunda meslek içi eğitimin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Yoğun bakım hastalarında temel olarak hayatta kalma ve organ yetmezliğini belirleyen skorlama sistemleri kullanılmaktadır. 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru tüm dünyada kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur, revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı verileri kullanmaktadır. Yüksek skorlar mortalite hızı ile çok iyi korelasyon göstermektedir. SOFA 1994 yılında geliştirilmiş organ yetersizlik değerlendirme skorudur, her organ sistem fonksiyonu için 0 ila 4 arasında puanlama yaparak ve altı sistemi değerlendirerek çoklu organ yetmezliği sendromunda (MODS) ölüm ihtimalini belirtmektedir. Bu çalışmada her iki grup arasındaki MOF skoru tekli değerlendirmelerde anlamlı iken çoklu değerlendirmelerde anlamsız bulunmuştur, bu durum MOF değerlendirmesinin SOFA skorlama sisteminde kullanılan benzer parametrelere dayanmasına bağlanmıştır. Bu skorlama sistemleri yoğun bakım hastalarında hayatta kalmayı tahmin etmede dünya tarafından kabul görmüş skorlama sistemleridir, bizim çalışmamızda benzer sonuç elde edilmiştir. Bizim verilerimize göre tek başına APACHE II skorlama sistemi ile ölümlerin %89' u, sağ kalanların %30' u doğru tahmin edilirken APACHE II ile birlikte SOFA skoru bakıldığında ölümleri tahmin etme gücü %87'ye düşmekte fakat sağ kalanları tahmin gücü %44'e çıkmaktadır.

Kan sayımında görülen lökositöz ve lenfopeninin bakteriyemi ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Lenfopeni ve bakteriyemi arasındaki ilişki lenfosit yüzeyinde çok sayıda TNF- α bağlayabilen reseptörlerin varlığı ve bu reseptörlerin uyarımı sonucu lenfositlerin apoptoza sürüklendiği bilgisine dayanmaktadır [55]. Çalışmamızda sepsisli hastaların tanı anı ve sonraki 3 günlük lenfosit değerlerinin prognostik değeri incelendiğinde ölen hasta grubu ile sağ kalan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada lenfosit düzeyi counter sayımlarına göre yapılmış olup hata payının yüksekliği nedeni ile anlamlı sonuç elde edilmemiş olabileceğini

düşünmekteyiz. Lenfopeni gibi tanı anı lökositoz ve izlemde lökosit değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sepsisli hastalar lökositoz kadar lökopeni ile karşımıza çıkabilmekte olup çalışma grubumuzda lökopenik ve nütropenik hastaların varlığı nedeni ile tanı anı beyaz küre yüksekliği ve izlemde beyaz küre takiplerinin gruplar arası anlamlılığa kavuşmadığını düşünmekteyiz.

C reaktif protein TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile karaciğerden salgılanan bir akut faz proteinidir. Enfeksiyon, enflamasyon, travma, yanık vb. gibi organizmayı etkileyen birçok durumda artış göstermektedir. Yoğun bakım hastalarında yeni bir enfeksiyonu saptama, tedaviye yanıtı değerlendirme gibi yararları olması nedeni ile günlük CRP takibi önerilmektedir. CRP değerinin prognostik belirteç olması hakkında değişik yayınlar bulunmaktadır. Prieto ve ark.'larının 2008' de yayınladıkları makalelerinde yoğun bakım hastalarında CRP değeri ile APACHE skorunun korele olduğunu, CRP değerinin organ yetmezlik gelişimi ve mortalite konusunda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [79]. Buna karşın 2009 da Silvestre ve ark.'ları 158 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada CRP takibinin sepsis tanısı ve prognozu belirlemede iyi bir belirteç olmadığını belirtmişlerdir [80]. Bu çalışmada tanı anı CRP değeri ve antibiyotiklerin etkinliği için gerekli olan 3 günlük süre boyunca CRP takibi ile prognoz arasında zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Trombositopeni sepsisli hastalarda dissemine intravasküler koagülopatinin erken habercilerindedir, ayrıca enfeksiyona ikincil kemik iliği baskılamasını da yansıtır. DİK önemli bir organ yetmezlik nedenidir, ayrıca sepsis seyrinde koagülasyon kaskadının önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmış ve bu yol üzerine etkili olan ilaçlar tedavide yerlerini almıştır. Medline taramamızda trombositopeni ile sepsis mortalitesi arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Trombosit değerlerinde sıfırıncı gün dışındaki tüm sayımlarında her iki grupta anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca ilk 3 günlük gözlemede ölen hasta grubunda sağ kalan gruba göre anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. İlk 3 günlük izlem sırasında tanı anına kıyasla trombosit değerlerinde %50 düşüş saptanan hastalar %50' den az düşüş olan veya düşüş olmayan hastalara kıyasla 2.4 kat daha fazla ölüm oranına sahip

olmuşlardır. Bu da trombosit takibinin sepsis prognozu takibinde önemli bir belirteç olacağını düşündürmektedir. Kolay tekrarlanabilir olması ve maliyeti bakımından oldukça avantajlı olması da diğer bir avantajdır.

Literatürde eozinopeninin sepsis hastalarında iyi bir mortalite belirteci olacağını [81] ve enfeksiyon takibinde CRP' ye kıyasla daha kullanışlı bir kan sayımı olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır [82]. Bizim merkezimizin counter sayımlarına göre eozinofil değerleri güvenilir olmadığından çalışmamızda bu parametreye bakılamamıştır.

6. ÖNERİLER

Sepsis mortalite hızı yüksek bir sendromdur. Sepsis hastalarında prognozu öngörmek agresif tedavilerin erken başlanması açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla IL-6, TNF- α gibi sitokinler ile beyin natriüretik peptid ve prokalsitonin gibi hormon düzeyleri ile mortalite arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak hala kullanımda olan güvenilir, ucuz ve kolay tekrarlanabilir olan biyokimyasal belirteçler bulunmamaktadır. Bu çalışma ile skoreleme sistemleri kullanımının yanı sıra trombosit değer takibinde bu amaçla kullanılabilen saptanmıştır. Ayrıca sepsis hastaları ne kadar erken tanınır, uygun antibiyotik ve sıvı tedavisi başlanır ise yaşam şansı o kadar yükselmektedir. Bu yoldaki çabalar ile ünitemizin mortalite oranının daha da düşürülebileceği umut edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. 348(16): p. 1546-54.
2. Harrison' s 17 the internal medicine 2008; chap 265, p:1695.
3. Yalçın AN, Hayran M, Unal S. *Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital*. J Chemother.1997;9:411-414
4. Bone, R.C., W.J. Sibbald, and C.L. Sprung, *The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure*. Chest, 1992. 101(6): p. 1481-3.
5. Vincent, J.L., *Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you*. Crit Care Med, 1997. 25(2):p. 372-4.
6. Alberti, C., et al., *Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 168(1): p. 77-84.
7. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. 31(4): p. 1250-6.
8. Munford, R.S., *Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J.E. Bennet, and Dolin, Editors. 2005, Churchill Livingstone: Philadelphia, PA. p. 906-925.
9. Llewelyn M, Cohen J. *Diagnosis of infection in sepsis*. Intensive Care Med 2001; 27 (Suppl 1) : S10- S32.
10. Alberti C, et all, *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study*. Intensive Care Med 28:108-121, 2002
11. Brun-Buisson C: *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive Care Med 2000, 26 Suppl 1:S64-S74.
12. Harrison, D.A., C.A. Welch, and J.M. Eddleston, *The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database*. Crit Care, 2006. 10(2): p. R42.
13. Öncü S. *Sepsisi tanıyormuyuz ?*. ANKEM Derg 20 (2):40-40, 2006.
14. Doğanay, M., *Sepsis*, in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, A. Topçu, G. Söyletir, and M. Doğanay, Editors. 2002, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 621-636.

15. Sands, K.E., et al., *Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers*. *Jama*, 1997. 278(3): p. 234-40.
16. Annane, D., et al., *Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(2): p. 165-72.
17. Rangel-Frausto, M.S., et al., *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study*. *Jama*, 1995. 273(2): p. 117-23.
18. Brun-Buisson, C., et al., *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis*. *Jama*, 1995. 274(12): p. 968-74.
19. Russel J.A. *Management of sepsis*. *N Engl J Med* 355:1699-1713, 2006.
20. Hamill RJ, Maki DG. *Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli*. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*. Vol.4, Amsterdam: Elsevier; 1986:55.
21. Aube H, Milan C, Blettery B. *Risk factors septic shock in the early management of bacteremia*. *Am J Med*. 1992; 93:283.
22. Pittet DL, Woolson N, Wenzel RP. *Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model*. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068.
23. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, lichtenstein KA. *The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adult. I. Laboratory and epidemiologic observation*. *Rev Infect Dis* 1983;5:35.
24. Annane, D., E. Bellissant, and J.M. Cavallion, *Septic shock*. *Lancet*, 2005. 365(9453): p. 63-78.
25. Tetta, C.; Fonsato, V.; Ronco, C.; Camussi, G. (2005) *Crit. Care Resusc.*, 7, 32-39.
26. Medzhitov, R.; Janeway, C. (2002) *New Engl. J. Med.*, 343(5), 338-344.
27. A.R. De Gaudio et al. *Pathophysiology of Sepsis in the Elderly: Clinical Impact and therapeutic Considerations*. *Current Drug Targets*, 2009, 10, 60-70
28. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. *Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis*. *Clin Chem* 2004;50:1301-14
29. Opal, S.O.; Girard, D.T.; Ely, E.W. (2005) *Clin. Inf. Dis.*, 41, S504-S512.

30. Lynn, W., *Sepsis*, in *Infectious Diseases*, J. Cohen and W. Powderly, Editors. 2004, Mosby: St. Louis, MO.
31. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*. Chest 1997; 112:235.
32. Dugernier, T.L., et al., *Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 168(2): p. 148-57.
33. Stevens DL. *Invasive group A streptococcus infection*. Clin Infect Dis 1992;14:12.
34. Kurahashi, K., et al., *Pathogenesis of septic shock in Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. J Clin Invest, 1999. 104(6): p. 743-50.
35. Peters K, Urogen RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. *Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis*. Cardiovascular Research 60:49-57, 2003.
36. Dellinger, R.P., *Cardiovascular management of septic shock*. Crit Care Med, 2003. 31(3): p. 946-55.
37. Annane, D., et al., *Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve*. Br J Clin Pharmacol, 1998. 46(6): p. 589-97.
38. Annane, D., et al., *Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock*. Lancet, 2000. 355(9210): p. 1143-8.
39. Holmes, C.L., et al., *Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock*. Chest, 2001. 120(3): p. 989-1002.
40. Fein, A.M., et al., *Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. Jama, 1997. 277(6): p. 482-7.
41. Landry, D.W. and J.A. Oliver, *The pathogenesis of vasodilatory shock*. N Engl J Med, 2001. 345(8): p. 588-95.
42. Court, O., A. Kumar, and J.E. Parrillo, *Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock*. Crit Care, 2002. 6(6): p. 500-8.
43. Ungureanu-Longrois, D., et al., *Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes*. J Mol Cell Cardiol, 1995. 27(1): p. 155-67.

44. Zeerleder, S., C.E. Hack, and W.A. Wuillemin, *Disseminated intravascular coagulation in sepsis*. Chest, 2005. 128(4): p. 2864-75.
45. De Backer, D., et al., *Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(1): p. 98-104.
46. Lehr, H.A., F. Bittinger, and C.J. Kirkpatrick, *Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy?* J Pathol, 2000. 190(3): p. 373-86.
47. Reinhart, K., F. Bloos, and F.M. Brunkhorst, *Pathophysiology of sepsis and multipl organ dysfunction*, in *Textbook of Critical Care*, M.P. Fink, et al., Editors. 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia, PA.
48. Peters K, Urgen RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. *Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis*. Cardiovascular Research 60:49-57, 2003.
49. Hotchkiss, R.S., et al., *Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction*. Crit Care Med, 1999. 27(7): p. 1230-51
50. Perl, M., C.S. Chung, and A. Ayala, *Apoptosis*. Crit Care Med, 2005. 33(12 Suppl): p. S526-9.
51. Hotchkiss RS, Karl IE. *The pathophysiology and treatment of sepsis*. NEJM 2003 ; 348:138-150.
52. Tulunay M. Sepsis ve ilişkili durumların tanımlamaları. Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2005` ; 1 : 117-126.
53. Matot I, Sprung CL. *Definition of sepsis*. Intensive Care Med 2001; 27 (Suppl 1): S3-S9
54. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright S, et al. *Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated clinical prediction rule*. Acad Emerg Med 2003;10:435–6.
55. D H Wyllie, et all. *Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies*. J Clin Pathol 2004;57:950–955.
56. Khovidhunkit, W., et al., *Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins*. J Infect Dis, 2000. 181 Suppl 3: p. S462-72.
57. Kitchens, R.L., et al., *Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins 10.1194/jlr.M300228-JLR200*. J. Lipid Res., 2003. 44(12): p. 2339-2348.

58. Gearhart, M.M. and S.K. Parbhoo, *Hyperglycemia in the critically ill patient*. AACN Clin Issues, 2006. 17(1): p. 50-5.
59. Vanhorebeek, I. and G. Van den Berghe, *The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process*. Crit Care Clin, 2006. 22(1): p. 1-15, v.
60. Annane, D., et al., *A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin*. Jama, 2000. 283(8): p. 1038-45
61. Gore, D.C., et al., *Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability*. Ann Surg, 1996. 224(1): p. 97-102.
62. Mitaka C. *Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. Clinica Chimica Acta 2005 351:17-29.
63. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: *C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution – a pilot study*. Eur Respir J 2005, 25:804-812
64. Dandona P, Nix D, Wilson et al. *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1605-8
65. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. *Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review*. Crit Care Med 2004; 32 (11Suppl): 495-512.
66. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Crit Care Med 2008*. 36(1):p 296-327
67. Choi, P.T., et al., *Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review*. Crit Care Med, 1999. 27(1): p. 200-10.
68. Marik PE, et al. *Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine*. Crit Care Med 2008;1937-49.
69. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N Engl J Med, 2006. 354(5): p. 449-61.
70. Saygılı, F. *Yoğun bakım hastalarında sıkı kan şekeri kontrolü için kullanılan intravenöz ve subkutan sürekli infüzyon yöntemlerinin mortalite üzerine etkisi*, in *İç Hastalıkları*. 2006, Dokuz Eylül Üniversitesi: İzmir.

71. Vincent, J.L., et al., *Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial*. Crit Care Med, 2003. 31(3): p. 834-40
72. Cariou, A., C. Vinsonneau, and J.F. Dhainaut, *Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review*. Crit Care Med, 2004. 32(11 Suppl): p. S562-70.
73. Rezende E. Et al., *Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance*. Clinics (Sao Paulo). 2008 Aug;63(4):457-64.
74. Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. *Prognostik factors for nosocomial bacteremia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital*. Journal of Hospital Infection. 2005;61;219-224
75. Khwannimit B, Bhurayanontachai R; *The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting*. Epidemiol Infect. 2009 Sep;137(9):1333-41.
76. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1368-77.
77. Garnacho-Montero, J., et al., *Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. Crit Care Med, 2003. 31(12): p. 2742-51.
78. Garnacho-Montero, J., et al., *Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis*. Crit Care, 2006. 10(4): p. R111.
79. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM., *C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit: Med Intensiva.* 2008 Dec;32(9):424-30.
80. Silvestre J. et al., *Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients?* Intensive Care Med. 2009 May;35(5):909-13.
81. Abidi K, et al., *Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units.* Crit Care. 2008;12(2):R59. Epub 2008 Apr 24.
82. Ho KM, Towler SC. *A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study*. Anaesth Intensive Care. 2009 May;37(3):450-6.