

171598

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

**AĞIR SEPSİS TEDAVİSİNDE
AKTİVE PROTEİN C DENEYİMİ**

H. LEVENT DOĞANAY

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

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

**AĞIR SEPSİS TEDAVİSİNDE
AKTİVE PROTEİN C DENEYİMİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

H. LEVENT DOĞANAY

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. SEPSİS, TANIM.....	6
4.2. EPİDEMİYOLOJİ	8
4.3. ETİYOLOJİ.....	8
4.4. PATOGENEZ.....	10
4.5. ORGAN YETMEZLİĞİ GELİŞİMİ.....	11
4.5.1. <i>Endotelin Rolü</i>	12
4.5.2. <i>Şok Gelişimi</i>	12
4.5.3. <i>Hipovolemi</i>	13
4.5.4. <i>Kardiyovasküler Disfonksiyon</i>	13
4.5.5. <i>Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma</i>	14
4.5.6. <i>Mikrovasküler Dolaşım Yetersizliği</i>	14
4.5.7. <i>Sitotoksik Şok</i>	14
4.5.8. <i>Apoptozis, Hibernasyon</i>	15
4.6. KLİNİK BULGULAR	15
4.7. TEDAVİ	16
4.7.1. <i>Antimikrobiyal Tedavi</i>	16
4.7.2. <i>Sıvı Tedavisi, Kan Ürünleri, Vazo-aktif Ajanlar</i>	18
4.7.3. <i>Kortikosteroidler</i>	19
4.7.4. <i>Mekanik Ventilasyon</i>	19
4.7.5. <i>Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri</i>	19
4.7.6. <i>Stres Ülseri ve DVT Profilaksisi</i>	20
4.7.7. <i>Glisemi Regülasyonu ve Beslenme</i>	20
4.7.8. <i>Aktive Protein C Tedavisi</i>	20
5. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	24
5.1. HASTA GRUBU.....	24
5.2. YÖNTEM	24

5.3. APC KULLANIMI	24
5.4. İSTATİSTİK	26
5.5. SONLANIM	26
6. SONUÇLAR.....	27
6.1. HASTALAR VE TEDAVİ ÖNCESİ PARAMETRELER	27
6.2. KANAMA.....	29
6.3. SAĞ KALIM.....	30
6.4. MORTALİTE.....	34
6.4.1. <i>Tam Doz APC Alan Alt Grup</i>	36
7. TARTIŞMA.....	39
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
9. KAYNAKLAR.....	45



TABLO LİSTESİ

Tablo.1	Sepsis Tanımlar
Tablo.2	Etiyoloji
Tablo.3	Ampirik Antibiyotik Tedavisi
Tablo.4	APC Endikasyonları
Tablo.5	APC Kontrendikasyonları
Tablo.6	Enfeksiyon Odakları
Tablo.7	Tedavi Öncesi Parametreler ve Kalış Süreleri
Tablo.8	Organ Yetmezliği Sayısına Göre Hastalar
Tablo.9	Tedavi Durumu
Tablo.10	Kanama Odağı
Tablo.11	Organ Yetmezliği Sayısına Göre Mortalite Oranları
Tablo.12	28. Günde Ölen ve Sağ Kalan Hastalar
Tablo.13	Alt Gruplara Göre 28. Gün Mortalite Oranları
Tablo.14	Tam Doz APC Alanlar (Alt Gruplara Göre 28. Gün Mortalite Oranları)
Tablo.15	Tam Doz APC Alanlar (28. günde Sağ Kalanlar ve Ölenler)

SEKİL LİSTESİ

- Şekil.1** APC Mekanizma
- Şekil.2** Sağ Kalım Eğrisi (Tüm Hastalar)
- Şekil.3** Sağ Kalım Eğrisi (Tam Doz Alanlar ve Eksik Alanlar)
- Şekil.4** Sağ Kalım Eğrisi (ABY Olanlar ve Olmayanlar)



KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ACTH:	Andrenokortikotropik hormon
ADP:	Adenozin difosfat
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APC:	Aktive Protein C
ARDS:	Akut respiratuvar distress sendromu
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATP:	Adenozin trifosfat
CD 14:	Cluster of differentiation 14
CRP:	C reaktif protein
CVP:	Santral venöz basınç
DAA:	Drotrecogin alfa (aktive)
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DVT:	Derin ven trombozu
HDL:	High-density lipoprotein
IL-1:	İnterlökin 1
IL-10:	İnterlökin 10
IL-12:	İnterlökin 12
IL-13:	İnterlökin 13
IL-1Ra:	İnterlökin 1 reseptör antikoru
IL-4:	İnterlökin 4
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
LDL:	Low-density lipoprotein
MIP-1α:	Macrophage inflammatory protein-1 α
NO:	Nitrik oksit
OAB:	Ortalama arter basıncı
PAF:	Platelet activating factor

PAI 1:	Plazminojen aktivator inhibitörü 1
PEEP:	Pozitif ekspirum sonu basınç
RNA:	Ribonükleik asit
ScVO₂:	Santral venöz oksijen saturasyonu
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome = Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
SOFA:	Sequential Organ Failure Score
TAFI:	Trombin aktive fibrinoliz inhibitörü
TF:	Tissue factor = Doku faktörü
TFPI:	Tissue factor pathway inhibitor
TLR 4:	Toll-like receptor 4
TNF:	Tümör nekroz faktör



TEŞEKKÜR

Hayat arkadaşım ve nişanlım Gizem Dinler'e bana verdiği motivasyon, sonsuz ve karşılıksız destek için ve ayrıca metnin düzeltmeleri için teşekkür ederim.

Bana kıyaslanamayan emeği geçen, annem Gülay Doğanay'a teşekkür ederim. Bilimsel düşünce sistematüğimin gelişmesinde büyük emeği olan ve hazırladığım tez için kaynaklarından da yararlandığım babam Mehmet Doğanay'ın bu tezde ölçülemeyecek katkıları vardır.

Fakültem İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bilimin ve bilginin, bilgelikle sentezinin, halen içinde bulunduğumuz veri yığını çıkmazında ve önümüzdeki bin yılda, bilim dünyasının en büyük sorunsallarından biri olduğunu söyleyen, yazılarıyla çözüm yolları da gösteren hocam Ali Mentuş' e "Yeniversite" idealini unutmadığımı belirterek teşekkürü borç bilir, anısına saygılarımı sunarım.

Bu tezin oluşmasında fiili katkıda bulunan, bana ve çalışma arkadaşlarıma kritik hastaya yaklaşım konusunda bildiklerini esirgmeden kendine has üslubu ile aktaran ve böylelikle kritik hasta karşısında özgüven duymamızı sağlayan tez danışmanın Yard. Doç. Dr. Hakan Bodur'a teşekkür ederim.

Metnin düzeltmelerinde bana yardımcı olan arkadaşım Jini Güneş'e teşekkür ederim.

ÖZET

AĞIR SEPSİS TEDAVİSİNDE AKTİVE PROTEİN C DENEYİMİ

Doğanay, H. Levent.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D

Yazışma adresi: DEÜTF İç Hastalıkları A.D İnciraltı / İzmir 35340

Elektronik posta: levent.doganay@deu.edu.tr

Amaç: Tıpta tüm gelişmelere rağmen, ağır sepsis hastalarında mortalite oranı yüksek seyretmektedir. Her geçen gün sepsis ve ağır sepsis hastaları sayıca artmakta ve sepsis, ölüm sebepleri arasında ön sıralara yükselmektedir. Yoğun bakımlardaki hastaların %50'ye yakını ağır sepsis hastaları oluşturmaktadır. Toplum sağlığı açısından öneme sahip bu sendromda, Aktive Protein C (APC) tedavisinin, standart tedaviye ek olarak, mortaliteyi azaltığı çok uluslu çok merkezli çift kör randomize bir çalışma ile gösterildi ve bu tedavi sepsis kılavuzlarına girdi. Medline taramasında, Türkiye'den herhangi bir merkezin APC tedavisi sonuçlarını yayınladığı bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile amacımız 2003 yılından bu yana Dahiliye Yoğun Bakım Ünitemizde uygulanmakta olan APC tedavisi sonuçlarını paylaşmak, hastalardaki mortalite oranını ve mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemektir.

Yöntem: Ağustos 2003 ile Nisan 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde APC tedavisi almış hastaların dosyaları ve yoğun bakım elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalarda 28. gün mortalite oranını ve gelişen komplikasyonları etkileyen faktörler incelendi.

Bulgular: Toplam 54 hastaya APC tedavisi verildi. Ortanca organ yetmezlik sayısı dört idi. Hastaların %70.5'inde pnömoni sonucu ağır sepsis gelişti. Hastaların %92'si mekanik ventilatöre bağlı, %88.8'inin vazo-aktif ilaç gereksinimi vardı. Akut böbrek yetmezliği (ABY) %75 oranında gözlemlendi. Tüm hastalarda 28. gün mortalite oranı % 66.7 idi. Yaş, cinsiyet, malignite tanısı, APC tedavisi öncesi yoğun bakım kaynaklı bir enfeksiyon mevcudiyeti, APC tedavisi öncesi ABY varlığı, tedavi boyunca kanama gözlenmesi mortaliteyi etkileyen faktörler değildi. Yirmi sekizinci günde hayatta olmayan hasta grubunun daha fazla sayıda vazo-aktif ilaç ihtiyacı oldu ($p=0.012$). APC infüzyonunun başlangıcını

takiben ilk 3 saatte çıkan idrar miktarı, ölen hastalarda daha azdı ($p=0.025$). APC infüzyon süresini 96 saate tamamlayan hastalarda mortalite oranı daha düşüktü ($p=0.042$). Hastaların %44.4'ü, 96 saatlik infüzyon süresini tamamladı ve bu grup hastaların %50'si 28. günde hayatta idi. Bu grupta exitus olan hastaların tedavi sonu SOFA skorları ($p=0.006$) ve kreatinin düzeyleri ($p=0.033$) daha yüksekti ve vazo-aktif ilaç kullanım süreleri daha uzundu ($p=0.008$). Ayrıca bu hastalarda yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonlar daha sık gözlemlendi ($p=0.025$).

Hastaların %11'inde ciddi kanama gözlemlendi. Herhangi bir kanama olayı gözlenen hastaların trombosit sayımları daha düşük ($p=0.027$) ve kreatinin değerleri daha yüksekti ($p=0.028$).

Sonuç: Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım deneyiminde; APC, mortalite riski çok yüksek ve çok organ yetmezliği olan hasta grubunda kullanılmıştır. Kanama sıklığı bu hasta grubunda daha önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha sıktır. Şu unutulmamalıdır ki; yoğun bakım mortalitesine etki eden faktörler arasında, yoğun bakım öncesi hastalara uygun sıvı resüstasyonu ve uygun anti-mikrobiyal tedavi başlanması önemli yer tutar. APC infüzyonunu 96 saate tamamlayan hastalar arasında tedaviye dirençli bir grup söz konusu olabilir. Bu grubu saptamak ve tedaviden fayda görecektir hastaları öngörebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aktive Protein C, Drotrecogin alfa, Xigris, Ağır sepsis.

SUMMARY

ACTIVATED PROTEIN C IN SEVERE SEPSIS: SINGLE INSTITUTIONAL EXPERIENCE

Doğanay, H. Levent

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylöl University İzmir

Address for correspondence: DEUTF Ic Hastaliklari A.D Inciralti / Izmir 35340

E-mail: levent.doganay@deu.edu.tr

Aim: The mortality rate from severe sepsis remains high despite new techniques and novel treatment modalities in medicine. The number of patients diagnosed sepsis and severe sepsis is getting higher every year and sepsis becomes one of the leading causes of death. Almost half of the patients in intensive care units have severe sepsis. The results of a multinational multi-centric randomized double blinded study indicates that Activated Protein C (APC) is effective for decreasing mortality in severe sepsis patients when added to best care. And this novel drug is recommended in the sepsis guidelines. To our knowledge and according to our Medline search there is no study from Turkey reporting results of this novel therapy. In our University Hospital medical intensive care unit, APC is in use since 2003. Our aim is to assess factors affected mortality and morbidity in our group of patients.

Method: Patients, who received APC in between August 2003 and April 2006 in the Medical Intensive Care Unit in Dokuz Eylöl University Hospital, were included in this study. The medical records of the patients and the electronic database in intensive care unit were reviewed retrospectively. Factors affecting death on 28th day and complications were evaluated.

Results: Fifty-four patients received APC during the period. Median number of organ dysfunction was four. Pneumonia was the most frequent source of infection (70.5%) causing severe sepsis. Ninety-two percent of the patients were mechanically ventilated and 88.8% of them were on vasopressor drugs, 75% of them had acute renal failure on presentation. The mortality rate on 28th day was 66.7%. The mortality was not significantly affected by age or gender. Having malignancy, intensive care acquired infection, acute renal failure or bleeding

did not significantly affect mortality, either. The patients who did not survive on day 28, needed more number of vasopressor drugs ($p=0.012$) during their stay and they excreted less amount of urine ($p=0.025$) after the beginning of drug infusion. The patients who completed 96 hour infusion period had lower mortality rate on day 28 ($p=0.042$). Twenty-four patients (44.4%) completed 96 hour drug infusion and 50% percent of them survived beyond 28th day. In this group, patients who did not survive had higher SOFA scores ($p=0.006$) and higher serum creatinine levels ($p=0.033$) at the end of the treatment and needed vasopressors for a longer period ($p=0.008$). The patients who did not survive had higher rate of ICU acquired infections ($p=0.025$).

Eleven percent of the patients had severe bleeding. The patients who had any bleeding event had lower platelet counts ($p=0.027$) and higher serum creatinine levels ($p=0.028$) compared to that of the non-bleeding patients.

Conclusion: The patients with multiple organ failure and at very high risk of mortality received APC in our institution. Bleeding risk was higher in this group compared to those reported in the literature. It should be noted that appropriate antimicrobial treatment and appropriate fluid resuscitation at the onset of severe sepsis are important determinants of mortality in the intensive care unit. It is possible that there is a group of patients who is resistant to beneficial effects of APC. Further trials should be planned to figure out this possibility. A better prediction of who gains the most benefit with APC treatment may then become achievable.

Keywords: Activated Protein C, Drotrecogin alfa, Xigris, Severe sepsis.

GİRİŞ VE AMAC

Çağımızda, tıpta önü alınamayan gelişmeler beraberinde sepsis görülme sıklığını arttırmış ve ölüm sebepleri arasında sepsisi ön sıralara çıkartmıştır [1]. Kanser hastalarına uygulanan gün geçtikçe agresifleşen kemoterapiler, sayıları artan organ ve kemik iliği nakil hastaları, enflamatuvar hastalıklarda uygulanan immün baskılayıcı tedaviler, hastalara artan sayıda takılan kateterler, protezler ve diğer invaziv cihazlar bu artıştan sorumludur. Ek olarak tıptaki gelişmeler sayesinde yaşam süresinin uzaması, enfeksiyona meyilli olan yaşlı popülasyonunu arttırmaktadır. Kronik metabolik hastalıkları, malignitesi ve immün baskılayıcı hastalığı olan kişilerin daha uzun yaşatılması sepsis için hedef kitleyi çoğaltmaktadır.

Sendromun insidansındaki bu artış ile beraber, her geçen gün sepsis patogenezinin açıklanmasında gelişmeler sağlanmakta ve tıpta diğer alanlarda olduğu gibi sepsiste de yeni moleküler hedefler belirlenmekte ve bu hedeflere yönelik ajanlarla ilgili klinik çalışmalar yapılmaktadır. Maalesef; faz 2 çalışmalarda olumlu sonuçlar veren yeni ajanlardan sadece rekombinan insan Aktive Protein C (APC), faz 3 çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada belirgin sağ kalım avantajı göstererek klinik kullanıma girmiştir [2]. Kişisel bilgi kaynaklarımıza göre ve Medline taramamızda Eylül 2006 tarihine kadar Türkiye'den herhangi bir merkezden APC tedavisi sonuçlarını bildiren bir çalışma yayınlanmış değildir.

Bu çalışma ile hedeflenen, 2003 yılından beri Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde kullanımda olan APC tedavisi ile ilgili merkezimizin deneyimini paylaşarak tartışmaktır.

GENEL BİLGİLER

Sepsis, Tanım

Enfeksiyon, enflamasyon ve organizmanın enfeksiyona yanıtı tarih öncesi çağlardan beri bilinmesine rağmen; sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, sepsis ve ağır sepsis 1991 yılında American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine tarafından ortak düzenlenen uzlaşma konferansında tanımlandı [3]. Bu tanımlar yapılırken amaçlanan, mortalitesi yüksek olan bu klinik tablonun tanımlanmasında söz birliği olması, organ yetmezliklerinin erken tanınması, erken tedaviye başlanarak mortalitenin azaltılması ve ayrıca yapılan çalışmalarda standardizasyonunun sağlanabilmesidir.

Bu uzlaşma konferansında, daha sonraları çok tartışılacak olan Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) tanımlandı. Adından da anlaşılacağı gibi bu sendrom, organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nöro-hümorale, endokrin ve kardiyovasküler cevaptır. SIRS tanısı için hastada şu şartlardan en az ikisi olmalıdır:

- Ateş (vücut ısısı $>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi (vücut ısısı $<36.0^{\circ}\text{C}$)
- Taşikardi (kalp hızı $>90/\text{dakika}$)
- Takipne (solunum sayısı $>20/\text{dakika}$) veya hipokarbi ($\text{pCO}_2 <32 \text{ mm-Hg}$)
- Lökositoz (lökosit sayısı $>12.000/\text{mm}^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $<4.000/\text{mm}^3$) veya lökosit formülünde genç formların %10'un üzerinde olması.

SIRS, enfeksiyonlara bağlı ya da yanıklar, travma, panreatit, pulmoner emboli gibi enfeksiyon dışı olaylara bağlı gelişebilir. Sepsis, enfeksiyona bağlı gelişen SIRS tablosu olarak tanımlandı. SIRS özgül olmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, sağlanan kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin olmaması nedenleriyle eleştirildi [4, 5]. Fakat yerine geçecek daha iyi bir tanımın olmaması, hasta başında klinisyen tarafından kolaylıkla kriterlerin kullanılabilmesi ve beynelmilel kullanımda olan bir biyokimyasal parametrenin olmaması nedeniyle geçerliliğini korumaktadır [6, 7].

Tablo.1 Sepsis Tanımlar

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 dokümanente enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon şüphesi
Ağır Sepsis	Sepsis ve aşağıdakilerden en az birinin olması: 1. Kapiller geri dolun zamanı > 3sn 2. Deri dolaşım bozukluğu 3. İdrar çıkışı < 0.5 ml/kg (en az bir saat) ya da renal replasman tedavisi ihtiyacı ya da kreatinin artışı > 0.5 mg/dl 4. Laktat > 2 mmol/L 5. Mental durumda bozulma ya da anormal elektroensefalogram 6. Trombosit < 100.000 ya da DIC 7. Akut akciğer hasarı, ARDS (PO ₂ /FiO ₂ < 300) 8. Kardiyak disfonksiyon 9. Ileus 10. Hiperbilirubinemi (total bilirubin > 4 mg/dl)
Septik Şok	Ağır sepsis ve 1. Ortalama arter basıncı (OAB) < 60 mm-Hg (20–30 ml/kg kolloid sıvıya ya da 40–60 ml/kg kristaloide 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	OAB > 60 mm-Hg (hipertansiflerde > 80 mm-Hg) sağlamak için dopamin > 15 µg/kg/dak ya da norepinefrin > 0.25 µg/kg/dak olması

[3, 6, 8] no'lu referanslardan uyarlanmıştır.

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 vazopressör tedavi gereksinimi varsa tanım **refrakter septik şoktur** (Tablo 1).

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide **87** iken, 2000'de 100.000 de **240** kişidir [1]. 2000 yılında ABD'de sepsisten 120.491 kişi ölmüştür. (100.000 de **43.7**). ABD'de sepsis insidansı her yıl %7–8 oranında artmaktadır [1]. Bu artışın muhtemel sebebi; her geçen gün kronik hastalığı olan hasta sayısının artması, HIV epidemisi, kanser sıklığının artması, organ nakli hastalarının sayısının artması, bu hastaların daha agresif tedaviler alması olabilir.

Sepsis hastalarının %9'unda organ yetmezliği yani ağır sepsis gelişir [9]. Hastaların yaklaşık %3'ünde tablo septik şoka ilerler. Ağır sepsiste ölüm oranı, işlevi bozulan organ sayısına bağlı olarak %21.2 ile %76.2 arasında değişir [1, 10].

İngiltere'de yoğun bakımlara kabul edilen hastaların %27'si ağır sepsis hastasıdır [11]. Yoğun bakım yataklarının %46'sını ağır sepsis hastaları kullanmaktadır. Bu hastalarda hastane içi mortalite oranı %44'dür.

Diğer ülkelerde ağır sepsis insidansları; Norveç'te 100.000'de 47 kişi [12], Hollanda'da 100.000'de 54 [13], Avustralya ve Yeni Zelanda'da 100.000'de 77 kişidir [14].

Türkiye'de sepsis epidemiyolojisi ile ilgili kesin veriler olmamakla beraber yapılan bir sürveyansta bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 saptanmıştır [15].

Ağır sepsis hastalarının %80'i hâlihazırda hastanede başka sebeplerden ötürü yatan hastalardır [5, 16].

Etiyoloji

Sepsis, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sonrası görülür. Mantar enfeksiyonlarına bağlı sepsis oranı giderek artmaktadır [17, 18]. Antibiyotikler öncesi dönemde bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde gram pozitif bakteriler ağırlıkta iken, antibiyotikler sonrası dönemde

gram negatif bakterilerin sıklığı artmıştır. Son 10 yılda ise gram pozitif bakteriler daha sıktır [1, 17, 18]. Bu konudaki en güncel veriler, son 5 yılda sepsis ile ilgili yapılan klinik çalışmaların mikrobiyolojik verilerinin derlendiği aşağıdaki tabloda görülebilir (Tablo 2).

Pek çok seride %30–50 oranında etiyolojik ajan saptanamaz [16, 19, 20]. Saptanan mikroorganizmaların önemli bir kısmı kommensal bakterilerdir. Polimikrobiyal üremeler nadir değildir.

Tablo.2 Etiyoloji

	Hesaplanan sıklık
Gram pozitif bakteriler	% 30–50
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	% 14–24
Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	% 5–11
Diğer <i>Staphylococcus</i> spp.	% 1–3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	% 9–12
Diğer <i>Streptococcus</i> spp.	% 6–11
<i>Enterococcus</i> spp.	% 3–13
Anaeroplara	% 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</i> spp.	% 6–16
<i>Haemophilus influenzae</i>	% 2–10
Anaeroplara	% 3–7
Diğer gram negatif bakteriler	% 3–12
Mantarlar	
<i>Candida albicans</i>	% 1–3
Diğer <i>Candida</i> spp.	% 1–2
Parazitler	% 1–3
Virüsler	% 2–4

Referans [8]'den uyarlanmıştır.

Patogenez

Yukarıda belirtildiği gibi ağır sepsis hastalarının önemli bir kısmı, hastanede başka bir sebepten ötürü yatmakta olan hastalardan oluşmaktadır. Kommensal bakteriler de etiyolojik mikroorganizmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Tablo 2). Bu grup hastalarda patogenezdeki önemli noktalardan biri, konak savunma sisteminde ve anatomik bariyerde olan zafiyettir. Hastane dışı sepsislerde en sık giriş kapısı pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu iken, nozokomiyal sepsislerde damar içi ve üriner kateterler, yoğun bakım ünitelerinde ise ventilatör ilişkili pnömoniler ön plana çıkmaktadır [15, 17].

Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların derin dokulara invazyonunu engeller. Yanıklar, bası yaraları, kemoterapi ve radyoterapi sonrası gelişen mukozitler bu bariyere zarar verir. Kullanılan damar içi kateterler, üriner kateterler, entübasyon tüpleri mikroorganizmalar için giriş yoludur. Vücut sekresyonlarının ve ekskresyonlarının normal akımı da önemli bir başka savunma mekanizmasıdır. Bu akımın obstrüksiyonu; o bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının bozulmasına yol açmakta ve o bölgede mikroorganizmaların proliferasyonu için zemin hazırlamaktadır. Bu duruma örnek olarak; safra yolları enfeksiyonları, post-obstrüktif pnömoniler, bazı idrar yolu enfeksiyonları verilebilir.

Mikroorganizmalar deri ve mukozalarda oluşan bariyeri geçtiklerinde, doğal bağışıklık sisteminin üyeleri makrofajlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler ile karşılaşılır [7]. Dokularda bulunan bu hücreler, gelişkin reseptörleri sayesinde bakterilere ait lipopolisakkaridi, peptidoglikanı, DNA'yı, RNA'yı, ısı şok proteinlerini, lipopeptidi, flajella'yı, fimbria'yı, lipoteikoik asit yapılarını ve dış membran proteinlerini tanırlar [8]. Üzerinde çok çalışılan gram negatif sepsis örnek alınır; lipopolisakkarid, fagositer hücrelerde bulunan lipopolisakkarid bağlayan protein aracılığı ile CD 14'e bağlanır ve bağlantı TLR4 (Toll-like reseptör 4) 'ü uyararak hücre içinde pek çok sitokini (TNF, IL-1, IL-12), kemokini (IL-8, makrophage inflammatory protein [MIP]-1 α), lipid medyatörleri (prostoglandinler, lökotrienler) sentezleyecek kaskatları tetikler. Bu ürünler, bölgeye kan akımını ve kapiller permeabiliteyi artırır, nötrofil kemotaksisini sağlar. Bu arada oluşan yangı, etraftaki aktive makrofajlarda ve endotel hücrelerinde eksprese edilen doku faktörünün (Tissue factor) tetiklediği pıhtılaşma mekanizmaları ile izole edilmeye çalışılır. Kompleman ile Ig-M yapıda doğal antikorlar da bölgeye göç ederler ve mikroorganizmaya karşı doğal immün yanıt verilir. Çoğu zaman bu yanıt, tehdidi elimine etmek için yeterlidir. Florada

bulunan mikroorganizmaların enfeksiyona sebep olmalarını engellemek için bu doğal bağışıklık mekanizmaları normal şartlarda yeterlidir. Patojen mikroorganizmaların ise doğal immüniteden kaçmak-saklanmak için kapsül gibi bazı mekanizmaları vardır.

Organizma, aslında pek çok mekanizma ile oluşan enflamasyonu sınırlamaya çalışır, enflamasyon dışı bölgede anti-enflamatuvar yanıt verir [21, 22]. Bundan ötürü sistemik enflamatuvar yanıt sendromu tanımı bazı yazarlar tarafından tartışılmaktadır [7]. Yangı dışı bölgede, lökosit-endotel etkileşimi (adezyon-yapışma) baskılanır. Yangı bölgesinden sızan kimyasal medyatörleri etkisizleştirecek maddeler salgılanır. Nöral ve hümorale yollarla santral sinir sistemine ulaşan enflamasyon bilgisi sonrası, hipotalamo-hipofizer aks ve sempatik sinir sistemi aktive olur; ACTH, kortizol, α melanosit stimulan hormon ve epinefrin salınımı artar. IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 ve proteaz inhibitörlerinin salınımı artar. Sitokin antagonistleri olan IL-1Ra ile solübl TNF reseptörü, düzeyleri artar ve organizma lokal yangısal olayın sistemik etkilerini engellemeye çalışır. Pankreatitli hastalarda yapılan bir çalışmada asit sıvısında enflamatuvar sitokinler baskın iken, lenf nodlarında ve plazmada anti-enflamatuvar sitokinler baskındı [23]. Benzeri sonuçlar akut apandisitisi olan hastaların asit sıvılarında ve plazmalarında da saptandı [24]. Gözlenen bu sistemik **anti-enflamatuvar** yanıt hastalarda immün baskılanmaya ve ikinci enfeksiyon ataklarına sebep olabilir.

Organ Yetmezliği Gelişimi

Lokal mikrobiyolojik tehdide verilen immün yanıt, mikroorganizmanın elimine edilememesi ve bu olayları takiben uzak organlarda gelişen bozuklukların kesin nedeni açıklanamamıştır. Bazı mikroorganizmalar, örneğin *Neisseria meningitidis*, dolaşıma karışarak direk kendilerinin etkileriyle ya da toksik şok sendromu toksini üreten *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes* gibi toksinleri aracılığı ile sistemik etkilerde bulunabilirler. Fakat bu mikroorganizmalar sepsis etkenleri arasında nadir görülürler.

Hayvan deneylerinde damar içine verilen *Pseudomonas aeruginosa* septik şoka yol açmaz iken; aynı patojenle oluşturulan pnömoni sonrası, bakteriyemi saptanmadan önce, septik şok geliştiği gösterilmiştir [25]. Yine aynı çalışmada, alveoler epitel bütünlüğünü bozmayan mutant suş *P. aeruginosa* pnömoni oluşturabilirken, septik şok oluşmamış, üretilen işaretlenmiş TNF sistemik dolaşıma katılmamıştır. Virülen suş ile oluşan pnömönide ise şok oluşması, anti-TNF antikorlarla veya IL-10 ile önlenbilmiştir. Bu çalışma ile söylenebilir ki;

enfeksiyona bağlı sistemik bulguların ortaya çıkmasında birincil sorumlu etken mikroorganizmanın kendisi değil enfeksiyon bölgesine göre değişebilen, konağın mikroorganizmaya karşı verdiği yanıtıdır. Eğer mikroorganizma giriş kapısında sınırlandırılmazsa, sistemik dolaşıma katılan sitokinler uzak organlardaki etkilerden sorumludur. Bakteriyemi, uzak organlardaki etkilerin oluşması için şart değildir; ama bir enfeksiyon sırasında bakteriyeminin olması, enfeksiyonun sınırlandırılmadığının göstergesi olduğu için önemlidir. Klinikte de bakteriyemisi olan veya olmayan ağır sepsis hastalarını ayırt etmek mümkün değildir. Vaka-lm oranları bakteriyeminin olup olmamasına göre değişmemektedir [19, 20].

Endotelin Rolü

Sepsiste IL ve TNF uyarısı ile endotelde indkylenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktive olur ve nitrik oksit (NO) düzeyi artar [26] . Nitrik oksit vazodilatasyona sebep olur. Diğer yandan endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmıştır. Normalde lökositlerin yangı bölgesine gn sağlamak için olan bu fizyolojik mekanizmalar, enflamasyon kontrol altından çıktığı zaman tüm endotelde meydana gelir. Vasküler sistemde gözlenen yaygın vazodilatasyon ve endotele yapışan aktif lökositlerin ortama saldığı sitotoksik ürünler, endotelde ve evre dokuda yaygın hasara, kapiller sıvı kaçağına ve doku ödemine sebep olurlar.

şok Gelişimi

Sepsiste şok, pek çok sebebe bağlı olarak gelişir [27]:

- Hipovolemik şok:
 - Kapiller sızma
 - Venodilatasyon ve arteriodilatasyon
- Kardiyojenik (sepsise bağlı baskılanma)
- Obstrüktif (pulmoner vasküler rezistansta artış)
- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- Distrbitif şok (normal-artmış kardiyak debiye rağmen hipoperfüzyon)
 - Makro vasküler
 - Azalmış splankik kan akımı
 - Mikro vasküler
 - şantlar

- Sitotoksik şok (yeterli sunuma rağmen hücrenin oksijeni (O₂) yeterli kullanamaması)

Hipovolemi

Sepsiste ortaya çıkan medyatörlere bağlı olarak; venöz göllenme ve kapiller permeabilite artışı ile damar içi efektif volümde kayıp gözlenir. Eğer hastalar bu dönemde iyi resüste edilmezlerse vazokonstrüksiyonun ve düşük kardiyak atımın hâkim olduğu soğuk şok tablosu belirir. Eksik volüm yerine konursa vazodilatasyon oluşur ve sistemik vasküler direnç düşer. Vazodilatasyonun egemen olduğu yüksek kardiyak atımlı şok tablosundan sorumlu durumlar [7]:

- Kateşolaminlere karşı gelişen taşiflaksi ve vasküler düz kas hücrelerinde kateşolaminlerin damar büzücü etkisine karşı direnç gelişimi [28].
- Adrenerjik reseptörlerin regülasyonunu sağlayan glukokortikoidlerin üretiminin yetersiz olması, kortikoid direnci [28].
- Nitrik oksit salınımı (enfekte dokudan ve enfekte dokuya uzak endotelden) [29]
- Baroreflaks mekanizmaların bozulması ve nöro hipofizer vazopressin depolarının boşalması sebebiyle azalan vazopressin düzeyleri [30]
- PAF salınımı
- Bradikinin salınımı [31]
- Hipoksinin ve laktatın aktive ettiği damar düz kas hücrelerindeki K_{ATP} kanallarıdır[32].

Kanda dolaşan yüksek düzeyde vazokonstrüktör hormonlara (norepinefrin, epinefrin, endotelin-1 anjiotensin-II) rağmen enflamasyonun tetiklediği vazodilatasyon ağır basar. Ortalama arter basıncının düşmesi organların yetersiz perfüze olmasına ve organ disfonksiyonuna yol açar.

Kardiyovasküler Disfonksiyon

Septik hastalarda miyokardial kontraktilite bozulmuştur ve ejeksiyon fraksiyonu düşüktür [33]. Düşük ejeksiyon fraksiyonunu kompanze etmek için hastalarda ventriküler dilatasyon gözlenir. Kalp işlevi bozukluğundan TNF'e ve IL'e bağlı nitrik oksit salınımı sorumludur [34]. NO intrasellüler kalsiyum metabolizmasını bozar ve kardiyak kontraktiliteyi etkiler. Ayrıca süper oksit oluşumu ile miyokard hasarı yapar. Kalp disfonksiyonunun bir diğer mekanizması da mikro vasküler dolaşım bozukluğuna bağlı hipoksidir. Septik şokta şantlara

bağlı olarak pompalanan kanın dağılımında da bozukluk vardır. Serebral dolaşım korunmaya çalışılırken, mezenterik kan akımı azalır [35] .

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

Sepsiste doku faktörünün tetiklediği koagülasyon kaskadı nedeniyle, faktör 7 (ekstremsel yolak) üzerinden trombin oluşumu gözlenir [36]. Trombinin kendisi faktör 8'i ve faktör 11'i tetikleyerek intrinsik yolu da aktive eder. Kontrolsüz devam eden pıhtılaşmalar sonrası tüketime bağlı kanamalar olabilir. Pıhtılaşmaya bağlı mikro dolaşımında oluşan mikro emboliler organ yetmezliğine katkıda bulunuyor olabilir fakat bu durum net gösterilememiştir[37, 38] .

Normal şartlarda pıhtılaşma ile beraber antikoagülan sistem de aktive olarak pıhtılaşmayı sınırlar. Fakat sepsiste tüketime ve azalmış senteze bağlı olarak protein C ve antitrombin düzeyleri azalmıştır. Bu azalış pıhtılaşmaya yatkınlığı daha da artırır.

Mikrovasküler Dolaşım Yetersizliği

Ağır Sepsis ve septik şokta makro vasküler dolaşım sağlanmasına rağmen metabolik asidoz ve yüksek laktat düzeyleri saptanabilir. Doku hipoksisini gösteren bu durum mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı olabilir. Spektrofotometrik görüntüleme yöntemleri ile yapılan ölçümlere göre septik hastalarda mikrovasküler şantlar saptanmıştır[39]. Bu şantlar; mikrotrombüslere, hasarlanan endotel hücrelerinin şişerek mikrovasküler lümeni tıkamasına, aktive lökositlerin endotele yapışmasına bağlı olarak akışkanlığı bozmasına, eritrositlerin duvarlarının elastikiyetinin bozulmasına bağlı olarak mikrovasküler dolaşımı bozmasına bağlı olabilir [40].

Halihazırda, ağır sepsiste organ yetmezliği için öne sürülen iki hipotezden biri mikrovasküler dolaşım yetersizliğine bağlı doku perfüzyon bozukluğudur.

Sitotoksik Şok

Septik hastalarda mitokondrial disfonksiyon tespit edilmiş olup, bir hipoteze göre hücreye yeterli O₂ sunumuna rağmen mitokondrial ATP sentezinin bozulması organ disfonksiyonunu tetiklemektedir [41]. Bu durum krebs siklüsüne giren pirüvat düzeyinin azalmasına, mitokondrial membrandaki elektron gradientinin bozulmasına bağlı olarak mitokondrial işlevin bozulmasına ve nitrik oksitin aktive ettiği ADP-riboz polimerazın ADP'yi polimerize etmesi sonucu ATP üretiminin durmasına bağlı olabilir [42] .

Apoptozis, Hibernasyon

Septik şok sonucu ölenlerde yapılan otopsi çalışmalarında hastaların organlarında organ yetmezliğini açıklayacak derecede nekroz ya da hemoraji saptanmamıştır [43]. Organ yetmezliği gelişen hastalar iyileştiklerinde, hastaların kardiyak ve renal fonksiyonları normale dönmektedir [44, 45]. Bu bulgular, dokularda apoptoz ve hibernasyon olduğunu düşündürmektedir. Lenfositlerde, dendritik hücrelerde, dalak ve lenfoid dokuda gösterilen apoptoz, sitokinlerin selüler kaspaz 8'i ve kaspaz 3'ü aktive etmesiyle meydana gelmektedir [46, 47]. Ağır sepsiste bir sonraki tedavi hedefi bu yolaklardır.

Klinik Bulgular

Sepsis, 1991'deki uzlaşma konferansında "SIRS + enfeksiyon" olarak tanımlanmıştır. Klinikte SIRS bulguları önemli olmasına rağmen her hastada SIRS bulgularının olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Organ yetmezlikleri (Tablo 2) olan hastalarda, saptanan bir enfeksiyon odağı ya da ciddi enfeksiyon şüphesi varsa tanıda ağır sepsis düşünülmelidir. Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi ayrıntılı öykü ve fizik muayene önem taşır. Tipik hasta bilinç bulanıklığı olan, febril, takipneik, taşikardik, periferi sıcak, hipotansif ve oligüriktir. Her hastada her zaman aynı gürültülü tablonun olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Fizik muayenede enfeksiyon odağına ait bulgular saptanabilir. Yakın dönemde geçirilmiş cerrahiler, hasta üzerinde takılı olan yapay cihazlar (port kateter, protez, kalp pili vs) sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Tüm pansumanlar açılıp yara yerleri dikkatlice kontrol edilmelidir. İmmobil hastalarda bası yerleri mutlaka dikkatlice muayene edilmelidir. Dikkatli deri muayenesi stafilokokkal eritrodermiyi, pseudomonasa bağlı ektima gangrenosumu, meningokokal deri döküntülerini, kardiyak kökenli emboliye ait lezyonların tespit edilmesini sağlar. Göz dibi bakısında kandida endoftalmi yakalanabilir. Tüm detaylı incelemelere rağmen hastaların bir kısmında enfeksiyon odağı saptanamaz [2, 19].

Periferik kanda nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilir. Trombositopeni olabilir. Trombositopeni öncelikle yaygın damar içi koagülasyonunu düşündürmelidir. İmmün dışı mekanizmalarla damar içi yıkıma bağlı da trombositopeni gelişebilir. Serum trigliserid düzeyleri, serbest yağ asitleri artar [48], azalmış lesitin kolesterol açıl transferaz aktivitesine bağlı olarak LDL ve HDL düzeyleri azalır [49]. Sepsiste artan insülin direncine bağlı hiperglisemi görülebilir [50]. Hipogliseminin olması akla adrenal yetmezliği getirmelidir.

Serum laktat düzeyleri artmış olabilir. Yüksek laktat düzeyleri, bozulmuş dolaşımı ve doku hipoksisini gösterebileceği gibi, artan glikolize bağlı artan pürivat düzeyi ve azalmış hepatik klerens nedeniyle de olabilir [51]. 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 permeabilitenin artması bakteriyel translokasyona yol açabilir. Kolestatik tarzda karaciğer enzimlerinde yükselme olabilir. Hipofizer hormonların pulsatil salınımı bozulur [52]. ACTH uyarısına yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir [53].

Hastalardan kan kültürleri ve enfeksiyon odağı olarak şüphelenilen bölgelerden kültürler alınmalıdır. Örnekler direk mikroskopik bakı ve gram boyama ile incelenmelidir. Durumu kritik hastada, bir bakteriyel enfeksiyonun olup olmadığını gösterecek, dolayısı ile antibiyotik başlanıp başlanmayacağını saptayacak genel kullanımda bir biyokimyasal parametre halihazırda yoktur [7]. Prokalsitonin bu konuda umut vaat etmektedir.

Tedavi

Antimikrobiyal Tedavi

Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağ kalımı arttırdığı gözlenmiştir [54-56]. Yoğun bakıma kabul edilen sepsis hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada [56], hastalarda ilk 3 günde gözlenen mortalitede belirleyici etken yoğun bakıma kabulde olan organ yetmezliklerinin şiddeti iken; genel mortalitede uygun antibiyotik kullanımının önemi belirmiş, uygunsuz antibiyotik verilen hastalarda mortalite 8 kat daha fazla gözlenmiştir. Bu çalışmada uygunsuz antibiyotik verilen hastalar incelendiğinde etiyolojide mantar enfeksiyonları veya son bir ay içerisinde antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Bir başka çalışmada, bir hastaneye kabul edilen tüm sepsis hastalarının takibinde, antibiyotik başlamada gecikilen her saat mortaliteyi %9 artırmıştır [57]. Yine aynı çalışmada, septik şok hastalarında hastane içi mortaliteyi predikte eden tek faktör, antibiyotik başlamada gecikme olarak saptanmıştır. 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
Nozokomiyal	Anti psödomonal betalaktam / Karbapenem + Aminoglikozid
Üriner sistem	
Toplum kökenli	Sulbaktam-ampisilin / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Nozokomiyal	Anti psödomonal betalaktam + Aminoglikozid
Deri ve yumuşak doku	
Toplum kökenli	Penisilin G + Anti stafilokokkal betalaktam
Nozokomiyal	Anti psödomonal betalaktam / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Intra-abdominal ve biliyer sistem	
Toplum kökenli	Metronidazol/klindamisin + Kinolon / üçüncü kuşak sefalosporin
Nozokomiyal	Karbapenem +Antifungal ?
Nötropenik	Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid

[7, 15, 58] no'lu referanslardan uyarlanmıştır.

Drene edilmemiş absesi olan ya da içi boş organlarda obstrüksiyon sonrası enfeksiyonu olan hastalarda, cerrahi müdahale olmaksızın, en uygun antibiyotik tedavileri ve en iyi yoğun bakım şartları sağlansa bile iyileşme pek mümkün değildir [59].

Nozokomiyal 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 ve intra-abdominal sebepler araştırılmalıdır.

Sıvı Tedavisi, Kan Ürünleri, Vazo-aktif Ajanlar

Septik şok sıcak ve soğuk şok olmak üzere iki formda gözlenmekle beraber soğuk şok çoğu zaman hastalarda yeterli sıvı resüstasyonu yapılmaması nedeniyle gözlenir. Mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için, hastalara gerek acil serviste gerekse katlarda tanı konur konmaz, yoğun bakıma transfer öncesi, uygun antibiyotik tedavisi ile beraber uygun sıvı resüstasyonuna başlanması gerekir.

Uygun sıvı resüstasyonu için hedefler [60]:

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

Ağır sepsis, septik şok tablosunda olan hastalara, hem sıvı resüstasyonuna kılavuzluk etmesi için hem de vazo-aktif 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 [61]. Ekstraselüler kompartımda dağılım açısından farkları olduğu için, aynı etkiyi sağlamak için kolloide göre yaklaşık üç 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 [62], farkı maliyetidir.

Randomize kontrollü bir klinik çalışmada hastalarda acil servise başvuru anından itibaren hızlı sıvı resüstasyonuna başlanılmasının ve hemodinamik parametrelerin yanı sıra; santral venöz O₂ satürasyonunun (ScVO₂) %70'in üzerinde olmasının hedeflenmesinin, sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir [63]. Sıvı resüstasyonu ile hedef parametreler sağlanamayan hastalara, eğer hematokrit değerleri <%30 ise eritrosit süspansiyonu verilebilir, yine de hedefler sağlanamıyorsa dobutamin infüzyonuna başlanmalıdır (max: 20 µg/kg/dak).

Vazopressör tedaviler arasında dopaminin ya da norepinefrinin, birbirlerine üstünlüğünü gösteren, kanıt derecesi yüksek bir çalışma yoktur [8, 64] . Norepinefrinin inotropik ve kronotropik etkisi minimaldir. Yan etkileri nedeniyle epinefrin ilk tercih edilen ajan olmamalıdır [64]. Renal dozda dopamin tedavisinin yeri yoktur [65]. Hastalara verilen sıvı, inotrop ve vazopressör tedavilere rağmen ScVO₂ hedefi tutturulamıyorsa, hastalar mekanik ventilatöre bağlanıp sedatize edilerek oksijen sunumu ve tüketimi optimuma getirilmelidir.

ScVO₂'nin <%70 olduğu erken sepsis hastaları haricinde, yoğun bakımdaki kritik hastalarda hemoglobin hedefi 7–9 g/dl' dir [66].

Kortikosteroidler

Ağır sepsis hastalarında adrenal kanamaya veya nekroza bağlı gelişebilen tam adrenal yetmezlik sık değildir [67]. Tanıma göre oran değişmekle birlikte, septik şok hastalarında rölatif adrenal yetmezlik sıklığı %9–37–61–77 arasında değişmektedir [68-71]. Geniş hasta popülasyonunda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, refrakter septik şok gelişen hastalara verilen parenteral hidrokortizon (300 mg/gün) tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [71]. Bu çalışmada steroid kullanımı sekonder enfeksiyon gelişimini arttırmamıştır. Bir başka cross-over çalışmada refrakter septik şokta steroid kullanımının, hastalarda doğal bağışıklık sistemini baskılamadan, hemodinamiyi düzelttiği ve enflamasyonu düzenlediği gösterilmiştir [72] .

Mevcut kılavuzlarda refrakter septik şok hastalarına 300 mg/gün hidrokortizon ya da eşdeğer kortikoidin 7 gün süre ile verilmesi, sonra tedrici olarak doz azaltılması önerilmektedir [60].

Mekanik Ventilasyon

Ağır sepsiste, ARDS (Akut respiratuvar distress sendromu) ile izlenen hastalarda; düşük tidal volümlü (0.6 ml/kg), plato basıncının düşük tutulduğu (<30cm H₂O) ventilasyon stratejisi, yüksek tidal volümlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağlamaktadır [73]. Optimal PEEP (Positive end expiratory pressure – Pozitif ekspiryum sonu basınç) değeri halen tartışmalıdır.

Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri

Yoğun bakımda sepsis hastalarında akut böbrek yetmezliği (ABY) artmış mortalite ile ilişkilidir (%53–73) [74-77]. Yoğun bakım hastalarında sepsis ile ilişkili ABY' de renal replasman tedavi ihtiyacı %58–70 arasındadır [74, 75]. Konvansiyonel aralıklı diyaliz tedavisi kabul edilebilir metabolik kontrol sağlmasına rağmen, hastalarda hemodinamik instabilite

olması nedeniyle düşük akımlı kesintisiz diyaliz tedavilerinin, hastalar için daha uygun olduğu tartışılmaktadır. Bu konuda iyi planlanmış, uygun randomize edilmiş çalışma olmamakla beraber, iki renal replasman yöntemini kıyaslayan çalışmaların meta-analizinde mortalite açısından fark yoktur [78]. Sepsis kılavuzunda iki yöntemden biri, diğerine tercih edilmiş değildir [79].

Stres Ülseri ve DVT Profilaksisi

Hastalar, koagülasyon anomalileri olması, trombositopenileri olması, gastrointestinal hipoperfüzyon olması ve uzun süre mekanik ventilatöre bağlı olmaları nedeniyle stres ülseri gelişimi için risk altındadırlar. Her hastaya ülser profilaksisi verilmelidir [80].

Tüm ağır sepsis, septik şok hastalarına derin ven trombozunu önleyici tedavi olarak heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir [80]. Heparinin kontrendike olduğu hastalarda kompresyon çorapları uygulanmalıdır.

Glisemi Regülasyonu ve Beslenme

Yoğun bakımda sıkı glisemi kontrolünün (kan şekerinin 80–110 mg/dl arası tutulması) Van Den Berghe ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında mortaliteyi %34 oranında azalttığı gösterilmiştir [81]. Aynı çalışmada glisemi kontrolü bakteriyemi insidansını, ABY gelişimini, kan transfüzyon ihtiyacını ve polinöropati görülme sıklığını azaltmıştır. Bu çalışmayı takiben aynı grubun Dahiliye yoğun bakım hastalarında gerçekleştirdiği sıkı glisemi kontrolü çalışması, benzer morbidite kazancı sağlasa da umulan sağ kalım avantajını göstermedi [82]. Yoğun bakımlarda kan şekeri kontrolünün önemi açık olmakla birlikte kan şekerinin hangi sınırlar içerisinde tutulması gerektiği tartışma konusudur.

Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bir çalışmada; insülin pompalarıyla, hastalarda hipoglisemi riskini artırmadan, daha az insülin gereksinimi ile daha kolay glisemi kontrolü sağlandığı gösterildi [83]. Umut vadeden insülin pompaları geniş çalışmalarda test edilmelidir.

Tüm yoğun bakım hastaları enteral yol ile beslenmelidir ve beslenmeye mümkün olduğunca kısa sürede başlanmalıdır [84]. Parenteral beslenme yolu ancak enteral beslenme mümkün olmadığı zaman kullanılmalıdır.

Aktive Protein C Tedavisi

Sepsis, koagülasyon sisteminde bozukluklarla giden bir sendromdur. Filo-genetik olarak enfeksiyonun sınırlandırılması için aktive olan koagülasyon kaskadı, sepsiste kontrolsüz

olarak tetiklenerek damar içi yaygın pıhtılaşmaya, takiben kılcal damarlarda mikrotrombüslere, doku hipoksisine ve organ yetmezlikleri gelişimine sebep olur [38].

Organizmada koagülasyonu sınırlayan 3 ana inhibitör mekanizma vardır; doku faktörü yol inhibitörü (Tissue factor pathway inhibitor [TFPI]), antitrombin ve protein C sistemi [36]. Bu inhibitör sistemler, oluşan trombini sınırladıkları gibi anti-enflamatuvar, anti-apoptotik ve lökosit endotel etkileşimini engelleyici etkiler de gösterir [85-89]. Bu üç yolak üzerinden de sepsis tedavisi için ilaçlar geliştirilmiş olup rekombinan TFPI [90] ve Antitrombin [91] faz 3 çalışmalarda plaseboya karşı etkinlik gösterememişlerdir. APC ise faz 3 çalışmada plaseboya karşı sağ kalım avantajı sağlayarak klinik kullanıma girmiştir [2].

Protein C, K vitaminine bağlı karaciğerde sentezlenen bir zimojendir. Endotelde trombin-trombomodülün kompleksi tarafından parçalanarak aktif formu APC'ye dönüşür. AP C'nin plazma yarı ömrü 15-30 dakikadır. APC koagülasyon kaskadında ana olarak 3 noktada etki gösterir [92]:

- Yine karaciğerden K vitaminine bağlı olarak aktif formda sentezlenen protein S ile beraber endotelde Faktör Va 'yı ve Faktör VIIIa'yı irreverzibl inhibe eder. Dolayısıyla aPTT'yi uzatır.
- Fibrinoliz inhibitörü Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1'i (PAI 1) inhibe eder.
- Fibrinoliz inhibitörü Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitörü'nü (TAFI) inhibe eder.

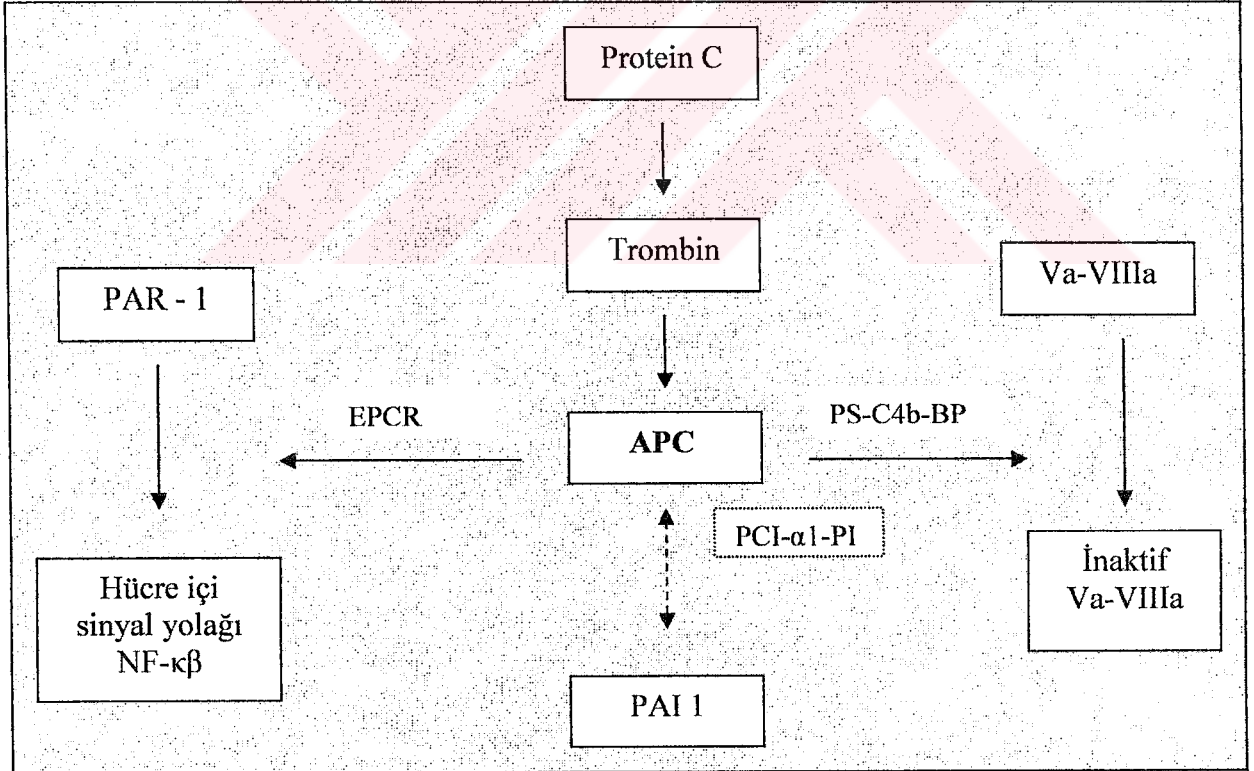
Bu etkileri dışında, Endotel Protein C reseptörüne (EPCR) bağlanarak, Proteaz Aktive Reseptör 1'i uyararak, Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ 'yı inhibe eder [93]. Bu yolla TNF ve IL-6 ekspresyonunu azaltır, apoptozu engeller.

Protein C düzeyleri sepsiste erken dönemde azalır ve azalan protein C düzeyleri hastalığın ağırlığıyla ve kötü prognozla ilişkilidir [94]. Karaciğer de azalmış yapım, endotelde aktive forma çevrimin azalması, komplemana bağlanması nedeniyle serbest protein S düzeylerinin azalması, PAI 1 ve Protein C İnhibitörü etkisi ile aktive formun inhibisyonu ve mikrotrombotik sürece bağlı artmış tüketim, sepsiste APC düzeylerinin azalmasına sebep olur[95].

Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli yaklaşık 1700 ağır sepsis hastası içeren Prowess [2] çalışmasında, APC tedavisi ile 28. günde mortalitede %30.8'den %24.7'e düşüş saptandı (p = .005). Prowess çalışması, sağ kalım avantajı sağlaması nedeniyle erken

sonlandırıldı. Bu çalışmayı takip eden Enhance [96] çalışmasında da benzeri mortalite oranı bulundu. Bu iki çalışmada tedaviden belirgin fayda gören hasta grubu, birden fazla organ yetmezliği olanlar ve APACHE II skoru > 24 olan hastalar idi. Organ yetmezliği sayısı arttıkça tedavinin mortalite üzerine faydası artmaktadır. İlk organ yetmezliği geliştikten sonra 24 saat içinde tedaviye başlanan hastalar, 48 saatte başlanana göre daha düşük mortalite oranına sahiptir. APC tedavisinin en önemli yan etkisi hayatı tehdit eden kanamalarıdır. APACHE II skoru < 25 olan veya tek organ yetmezliği olan düşük mortalite riskli hastalarda yapılan bir başka çalışmada hayatı tehdit eden kanamalar tedavinin sağladığı yararı nötralize etmiş ve çalışma durdurulmuştur [97]. Hâlihazırda sepsis kılavuzunda, hayati riski olan, APACHE II skoru > 24 ve/veya birden fazla organ yetmezliği olan ağır sepsis hastalarında APC tedavisi (24 µg/kg/dak [96 saat]) önerilmektedir [60]. Hastalar tedavi öncesi kanama riski açısından değerlendirilmelidir.

Şekil.1 APC Mekanizma



[92] no'lu referanstan uyarlanmıştır. APC: Aktive Protein C, PAR-1: Proteaz aktive reseptör 1, NF-κβ: Nükleer faktör-κβ . PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, α1-P1: α1 proteinaz inhibitörü, EPCR: Endothelial protein C reseptörü, PS: protein S, C4b-BP: C4 bağlayan protein.

Tablo.4 APC Endikasyonları

- Ağır sepsis
- APACHE II > 24
- Birden fazla organda yetmezlik

Tablo.5 APC Kontrendikasyonları

- Hamilelik
- Trombosit < 30.000 mm³
- Son 12 saatte cerrahi öyküsü, postoperatif kanama varlığı
- Son 3 ayda hemorajik serebrovasküler olay ya da intrakranial cerrahi öyküsü
- Santral sinir sisteminde kitle, herniasyon, arteriovenöz malformasyon
- Bilinen kanama diatezi
- Son 6 haftada gastrointestinal kanama öyküsü
- Kanama riskini artıracak travma varlığı
- Kronik ağır hepatik hastalık
- Epidural kateter varlığı
- Eş zamanlı, tedavi dozunda heparin kullanımı

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Grubu

Ağustos 2003 ile Nisan 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilip, yoğun bakımda kalışı sırasında APC tedavisi alan tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildiler.

Yöntem

Hastaların hastane kayıtları ve yoğun bakım ünitesinin elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük incelendi. Hastaların saptanan enfeksiyon odakları, kültürlerde üreme olup olmadığı, başlanan antibiyotik tedavisinin uygunluğu, tedavi öncesi ve sonrası SOFA skorları, tedavi öncesi ve sonrası serum kreatinin ve CRP düzeyleri, trombosit sayımları, tedavi öncesi ve sonrası idrar çıkış miktarları, tedavi sırasında ve sonrasında meydana gelen kanamalar, hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri ve vazopressör ilaç kullanım süreleri not edildi. Hastalar mekanik ventilatörden (invaziv – non invaziv ventilasyon) en az 48 saat boyunca ayrı kaldıklarında mekanik ventilatörden ayrıldı kabul edildiler. Vazopressör tedaviler en az 6 saat kesildiği zaman, hastanın vazopressör tedavisi kesildi kabul edildi. Yoğun Bakımdan taburcu olan hasta, 48 saat içinde yoğun bakıma geri dönmez ise taburcu kabul edildi.

APC tedavisi başlanmadan önceki son üç saatte çıkan idrar miktarları, APC infüzyonu başlandığı andan itibaren ilk üç saatte çıkan idrar miktarları ve APC tedavisini tam doz tamamlayan hastaların ilaç infüzyonunun bitişini takiben 3 saatlik dilimdeki idrar çıkış miktarları, hastaların ağırlığına oranlanarak analize alındı.

APC kullanımı:

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde APC kullanımı için kriter sepsis hastalarında iki veya daha fazla organ yetmezliği gelişmiş olmasıdır. Organ yetmezliği değerlendirilmesinde SOFA skora sistemi temel alınmıştır. Aşağıdakilerden en az ikisinin olması şartı aranmıştır:

- **Kardiyovasküler yetmezlik:** Sistolik arter basıncı < 90 mm-Hg veya OAB < 70 mm-Hg (en az bir saat ve uygun sıvı replasmanına rağmen) ya da tansiyon hedefini sağlamak için vazopressör ihtiyacı
- **Böbrek yetmezliği:** İdrar çıkışı < 0.5/ml/kg/saat (en az bir saat ve uygun sıvı replasmanına rağmen) ya da bazal kreatinin değerinde 0.5 mg /dl artış.
- **Solunum:** PaO₂/FiO₂ < 300
- **Koagülasyon:** Trombosit < 150.000/mm³ ya da 3 gün içinde Trombosit sayısında > %50 azalış.
- **Karaciğer disfonksiyonu:** Total bilirubin > 2 mg/dl (sepsis dışı açıklayacak sebep yokken)
- **Santral sinir sistemi disfonksiyonu:** Glasgow koma skoru <14 ya da bazal skordan 1 puan düşüş.

Aralık 2005'ten itibaren 2 organ yetmezliği yanı sıra APACHE II skorunun 24'ün üzerinde olması şartı konmuştur.

Kontrendikasyonlar Tablo 5'te belirtilmiştir. Belirtilenler dışında klinik olarak kanama olasılığı yüksek olan hastalara APC tedavisi verilmedi.

Hastalara, organ yetmezliği saptandıktan hemen sonra APC tedavisi başlanması hedeflenmiştir. İlk organ yetmezliği gelişimi üzerinden 48 saatten fazla süre geçen hastalara APC tedavisi verilmedi.

Hastalara APC, ayrı damar yolundan perfüzör ile 24 µg/kg/dak hızında 96 saat boyunca verildi.

Tedavi sırasında invaziv girişim (cerrahi, kateter, trakeostomi vs.) ihtiyacı olursa, infüzyon işleminden 1 saat önce kesildi ve basit işlemler sonrası 1 saatte major cerrahi sonrası 12 saatte infüzyona tekrar başlandı.

APACHE II skoru: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skoru yoğun bakım hastalarının yoğun bakıma kabullerindeki ilk 24 saat içerisinde sahip oldukları en kötü ölçümleri (laboratuar ve vital göstergeler) ve hastanın yaşı ile önceki komorbid durumunu ölçen bir skorlama sistemidir.

SOFA skoru: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş 6 organ sisteminin (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler, santral sinir sistemi)

değerlendirildiği bir skordur. Ağır sepsis hastalarının gidişatının günlük olarak değerlendirilmesini sağlar. Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir [98]. Dahiliye yoğun bakımda her ağır sepsis hastası SOFA skoru ile izlenir.

İstatistik:

Bu çalışma ile APC tedavisi alan hastalarda, mortaliteye etki eden sebeplerin bulunması hedeflenerek, 28. günde sağ kalan ve exitus olan hasta gruplarının verileri kıyaslanmıştır. Kanama, APC tedavisinin önemli bir yan etkisidir. Bu yan etkinin gözlemediği grup gözlenmediği grupla karşılaştırılarak mortaliteye ve morbiditeye etki eden faktörler irdelenmiştir.

Veriler kişisel bilgisayarda Windows için SPSS programı 13. versiyon (SPSS, Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Nicel verilerin, Gaussien dağılıma benzer dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve Gaussien dağılıma benzer dağılım gösteren nicel veriler t testi ile değerlendirildi. Gaussien dağılım göstermeyen nicel veriler Mann-Witney U testi ile değerlendirildi. Nitel veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağ kalım için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Kaplan Meier analizinde, iki grup sağ kalım açısından karşılaştırılırken log-rank testi kullanıldı.

Çalışmada kullanılan tüm p değerleri çift taraflıdır. $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

Sonlanım

Exitus olma ve tedavi sonrası 28. gün sonlanım noktaları olarak alındı.

SONUÇLAR

Hastalar ve Tedavi Öncesi Parametreler:

Çalışma süresi boyunca toplam 54 hastaya tedavi verildi. Üç hasta iki kez tedavi aldılar. Hastaların %53.7 'si (sayı:29) erkek, %46.3 (sayı:25) kadın idi. Hastaların yaş ortancası 69 (18–89) yıl idi. Hastaların %18'inde (sayı:10) malign hastalık öyküsü vardı. Hastaların %94.4'ünde (sayı:51) yoğun bakıma kabulde en az bir enfeksiyon vardı. Nozokomiyal pnömoni en sık tanı idi (%44.5). Hastaların % 14.9'unda (sayı:8) birden fazla enfeksiyon odağı vardı. Hastaların enfeksiyon odakları Tablo 6'da verilmiştir. Hastaların %35.2'sine (sayı:19) yoğun bakım kaynaklı enfeksiyon gelişimi sonucu APC tedavisi verildi. Kültürlerde üreme oranı %40 idi. Üremesi olan hastalara %30 oranında uygunsuz antibiyotik başlanmıştı.

Tablo.6 Enfeksiyon Odakları

Enfeksiyon odağı	Sayı	%
Nozokomiyal pnömoni	24	44.5
Toplum kökenli pnömoni	14	26
İdrar yolu enfeksiyonu	9	16.7
Nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu	2	3.7
Kolanjit	4	7.4
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3	5.6
Sekonder peritonit	2	3.7
Kateter enfeksiyonu	1	1.8
Malaria	1	1.8
Milier tüberküloz	1	1.8
Nötropenik ateş	1	1.8
Birden fazla odak	8	14.9

Tablo.7 Tedavi Öncesi Parametreler ve Kalış Süreleri

	Ortanca (minimum-maksimum)
Kreatinin (mg/dl)	1,9 (0.58 – 7.57)
Trombosit /mm³ x 10³	161 (30 – 444)
CRP (mg/L)	186.5 (5.3 – 444)
İdrar 1 (ml/kg/ 3 sa)	1.7 (0–18.7)
SOFA skoru	12 (6 – 19)
YB kalış (gün)	5 (0 – 46)
MV süre (gün)	4.5 (0 – 45)
Vazoaktif süre (gün)	2 (0 – 16)
Vazoaktif sayı	2 (0 – 4)

İdrar 1: tedavi başlamadan önceki 3 saatlik dilimde çıkan idrarın hasta ağırlığına oranı. YB: yoğun bakım. MV: mekanik ventilasyon.

Tablo.8 Organ Yetmezliği Sayısına Göre Hastalar

OY sayısı	Sayı	%
2	6	11.1
3	20	37.0
4	14	25.9
5	11	20.4
6	3	5.6
Toplam	54	100

OY sayısı: organ yetmezlik sayısı.

ABY, %75 ile kardiyovasküler yetmezlikten (%88.8) sonra en sık görülen organ yetmezliği idi. Hastaların %52'sinde 4 veya 4'ten fazla organ yetmezliği vardı. Ortanca organ yetmezliği sayısı 4 (2–6), ortalama ise 3.7 idi.

Hastaların %44.4'ü (sayı:24) 96 saatlik infüzyon süresini tamamladı. Hastaların %24.1'i (sayı:13) tedaviyi tamamlayamadan exitus oldu. Hastaların %29.6'sında (sayı:16) kanama nedeniyle tedavi yarıda bırakıldı. Bir hastada hemoglobinde açıklanamayan düşüş olması nedeniyle tedavi kesildi. Bu hastada izlemde kanama saptanmadı.

Tablo.9 Tedavi Durumu

	Sayı	%
Tam doz	24	44.4
Exitus nedeniyle eksik	13	24.1
Kanama nedeniyle eksik	16	29.6
Toplam	53	98.1

Kanama:

Herhangi bir kanama gözlenen hasta oranı %37'dir (sayı:20). Dört hastada gözlenen kanama olayları; tedavinin kesilmesini gerektirecek nitelikte olmayan, transfüzyon gerektirmeyen kanamalar idi. Hastaların tedavilerini aksatan kanama oranı %29.6'dır (sayı:16). Kanama gözlenen hastalarda ortanca kreatinin düzeyi 2.35 mg/dl (0.90–7.57) iken kanama gözlenmeyen hastalarda ortanca kreatinin düzeyi 1.75 mg/dl (0.58–5.5) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.028$). Kanama gözlenen hastalarda trombosit sayımı $107.500/mm^3$ (30.000–389.000) iken, gözlenmeyenlerde $208.500/mm^3$ (30.000–444.000) idi ($p=0.027$). Kanayan ve kanamayan hastalar arasında yaş, tedavi öncesi SOFA skorları, malignite tanısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p=0.11$, $p=0.4$, $p=0.5$). Altı hastada (%11) kritik kanama gözlendi.

Tablo.10 Kanama Odağı

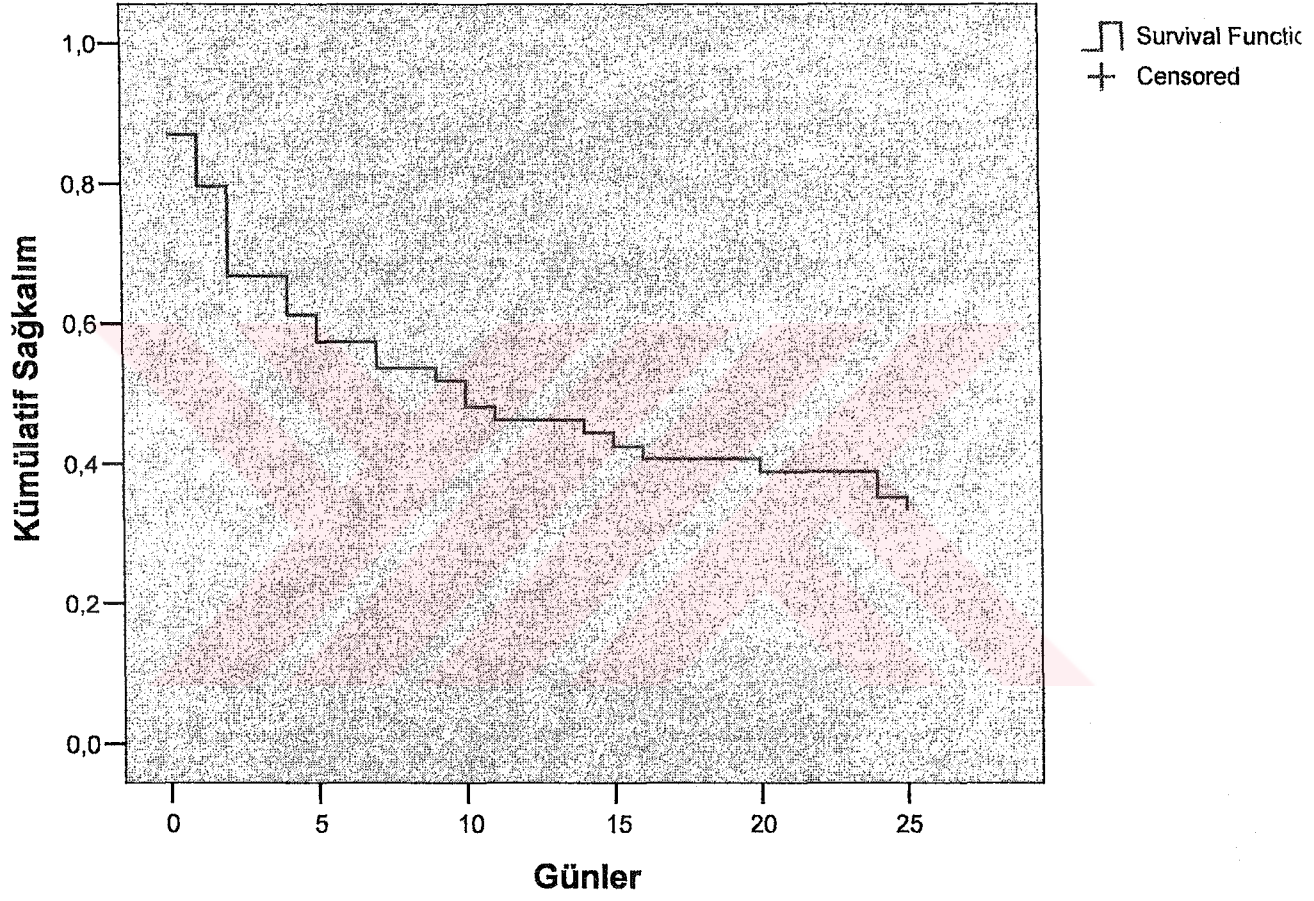
Ödak	Sayı	%
Mukozal	4	20
Alt GİS	3	15
Üst GİS	3	15
Abdomen	3	15
Pulmoner	2	10
Üriner	2	10
Kateter yeri	2	10
Hemotoraks	1	5
Toplam	20	100

Sağ Kalım:

Yirmi sekizinci günde hastaların %33.3'ü yaşamakta idi. ABY olmayan hastaların %53.8'i 28. günde sağ idi. ABY olanlarda ise 28. günde sağ kalanların oranı %26.8 idi.

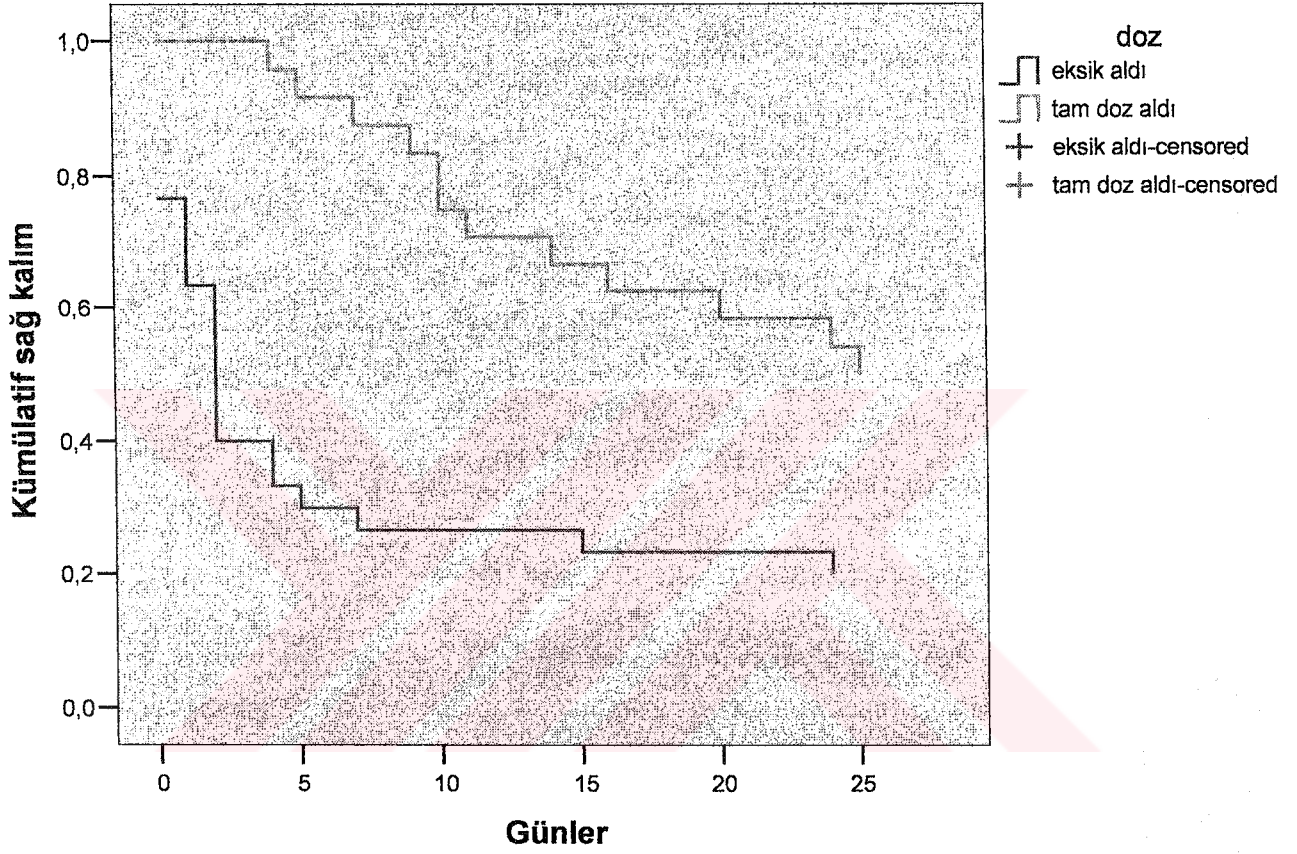
Şekil.2 Sağ Kalım Eğrisi (Tüm Hastalar)

Kaplan Meier Sağkalım Eğrisi



Şekil.3 Sağ Kalım Eğrisi
(Tam Doz Alan-Almayan Hastalar)

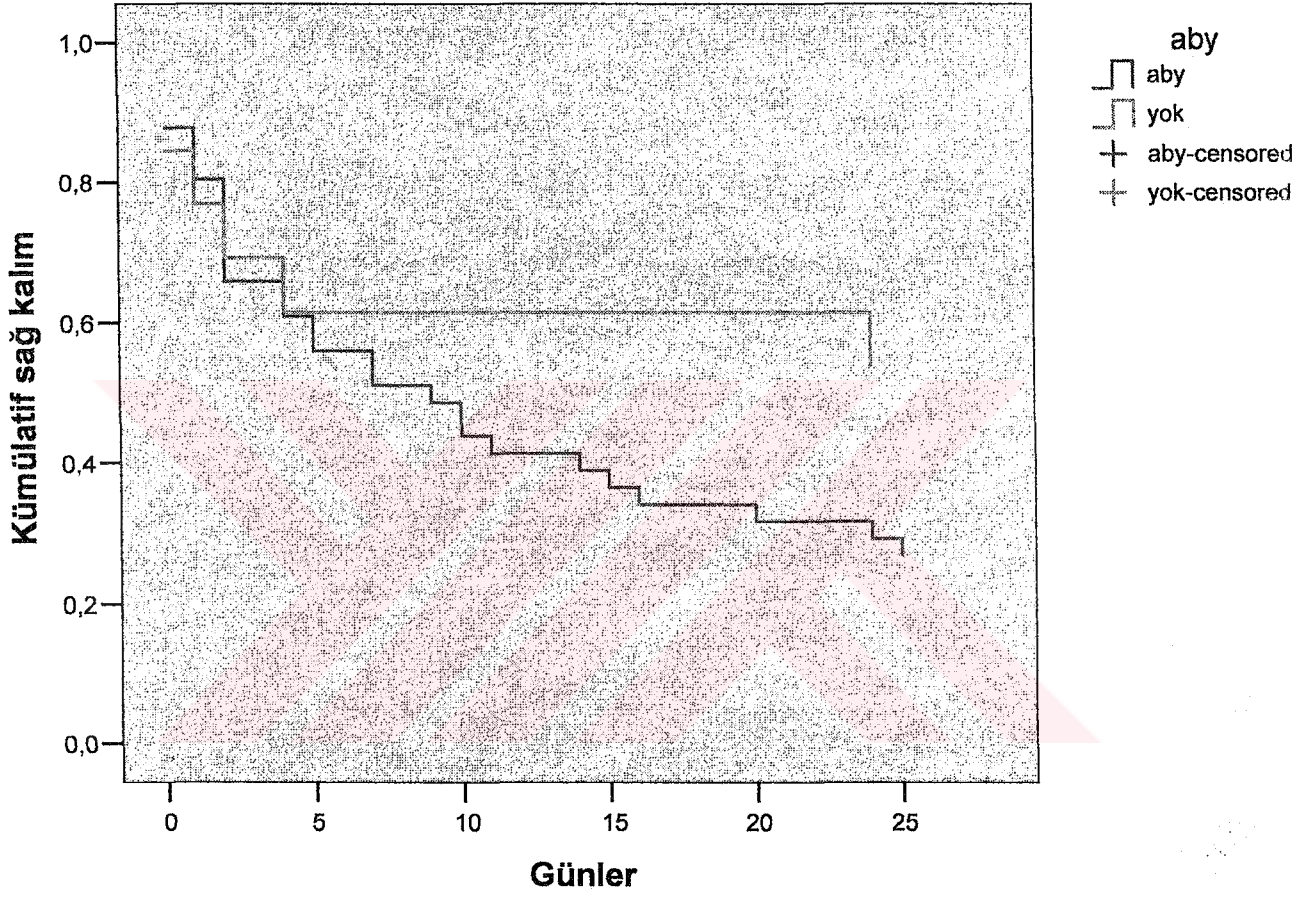
Kaplan Meier Sağkalım Analizi



Şekil 3. Tam doz alanlar: Üstteki eğri, eksik doz alanlar: Alttaki eğri. **p=0.001**

Şekil.4 Sağ kalım Eğrisi
(ABY Olan-Olmayan Hastalar)

Kaplan Meier Sağkalım Analizi



Şekil 4. ABY olmayanlar: üstteki eğri, ABY olanlar: alttaki eğri. $p=0.153$

Mortalite:

Yirmi sekizinci günde mortalite oranı %66,7 idi. APC başlandıktan sonra ilk 24 saatte kaybedilen 7 hastada ilacın etkisi gözlenemeyeceği için, bu hastalar analizden çıkarılırsa mortalite oranı %61.7 olmaktadır. Yirmi sekizinci günde yaşayan ve exitus olan hasta grupları karşılaştırıldığında yaş ($p=0.69$), cinsiyet ($p=0.69$), tedavi öncesi SOFA skorları ($p=0.79$), bazal kreatinin değerleri ($p=0.196$), bazal trombosit sayımı ($p=0.97$), bazal CRP değeri ($p=0.232$) açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Malign hastalık olması ($p=0.62$), yoğun bakım kaynaklı sepsis olması ($p=0.27$), kültürlerde üreme olması ($p=0.49$) mortaliteyi etkilemedi. Tam doz APC alan 24 hastada 28. günde mortalite oranı %50 iken eksik doz tedavi alanlarda %80 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.042$). Kanama gözlenen hastalarda 28. günde mortalite oranı %65 iken kanama gözlenmeyenlerde %67'dir ($p=1$). ABY olan hastalarda mortalite %73.1 iken ABY olmayanlarda %46.1'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa erişemedi ($p=0.072$). Organ yetmezlik sayısı istatistiksel olarak anlamlı mortalite farkı göstermedi ($p=0.51$). 28. günde exitus olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda vazo-aktif ajan kullanılmıştır ($p=0.012$). Yirmi sekizinci günde exitus olan hastalarda APC tedavisine başlandığı andan itibaren takip eden ilk üç saatte çıkan idrar miktarı 1.1 (0-10) ml/kg/3 saat iken yaşayan hastalarda 4,6 (0-18.8) ml/kg/3sa idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.025$).

Tablo.11 Organ Yetmezliği Sayısına Göre Mortalite Oranları

28. gün	2		3		4		5		6	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Sağ	3	50	6	30	5	35.7	4	36.4	0	
Exitus	3	50	14	70	9	64.3	7	63.6	3	100
Toplam	6	100	20	100	14	100	11	100	3	100

Tablo.12 28. Günde Sağ Kalan ve Exitus Olan Hastalar

	Sağ Kalanlar	Exitus Olanlar	p değeri
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
Yaş (yıl)	62 (21-89)	70.5(18-89)	0.698
YB'da kalış (gün)	18 (2-46)	2 (0-25)	0.000
SOFA skoru	11 (6-18)	11 (6-19)	0.789
OY sayısı	3.5 (2-5)	4 (2-6)	0.516
Kreatinin (mg/dl)	2.1 (0.7-7.6)	1.9 (0.58-5.50)	0.283
Trombosit/mm ³ x10 ³	170 (30-389)	158 (30-444)	0.965
CRP (mg/L)	208 (62-380)	167 (5.3-444)	0.232
Mv süresi (gün)	8 (0-45)	2 (0-25)	0.028
Vazoaktif süre (gün)	1 (0-8)	2 (0-16)	0.187
Vazoaktif sayı	2 (0-3)	2 (0-4)	0.012
İdrar 1 (ml/kg/3 sa)	4.6 (0-18.8)	1.1 (0-8.2)	0.057
İdrar 2 (ml/kg/3 sa)	3.3 (0-8.0)	1.2 (0-10.0)	0.025

YB: Yoğun bakım. OY: Organ yetmezliği. MV: Mekanik ventilasyon. İdrar 1: APC öncesi 3 saatte idrar çıkışı, İdrar 2: APC başlangıcını takiben ilk 3 saatlik idrar çıkışı.

Tablo.13 Alt Gruplara Göre 28. gün Mortalite Oranları

	Mortalite 28. gün	p değeri
Cinsiyet		0.629
Erkek %	62.1	
Kadın %	72.0	
Malignite		0.620
Var %	60.0	
Yok %	68.2	
YB enfeksiyonu		0.26
Var %	78.9	
Yok %	60	
Kültürlerde üreme		0.493
Var %	59.1	
Yok %	71.9	
Doz		0.042
Tam %	50.0	
Eksik %	80.0	
Kanama		1.0
Var %	65.0	
Yok %	67.6	
ABY		0.072
Var %	73.2	
Yok %	46.2	

Tam Doz APC Alan Alt Grup'ta Mortalite:

Yirmi dört hasta (% 44.4) 96 saatlik APC tedavisini tamamlayarak tam doz ilaç aldı. Tam doz tedavi alan bu hastalarda 28. günde mortalite oranı %50 idi. Tam doz tedavi alan hastalarda 28. günde exitus olanlar sağ kalanlar ile kıyaslandığında; iki grup yaş (p=0.843), cinsiyet p=(1), bazal SOFA skoru (p=0.843), bazal trombosit sayımı (p=0.932), bazal CRP (p=0.379), fonksiyonu bozulmuş organ sayısı (p=0.932) açısından benzerdi. Sağ kalan

hastalarda APC tedavisi bitimi sonrası SOFA skorları (SOFA 2) exitus olanlara göre daha düşük idi ($p=0.006$). Sağ kalan hastalarda vazo-aktif ilaçların kesilme süresi ortancası 1 (0-5) gün iken exitus olan hastalarda 5 (0-16) gün idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.008$). Sağ kalanlarda mekanik ventilasyona bağlı kalma süresi uzamamıştır ($p=1$). Sağ kalan grupta bazal kreatinin değeri ortancası istatistiksel anlamlı olmayan derecede exitus olanlara göre yüksek iken, APC sonrası sağ kalan grubun kreatinin değeri daha düşüktür (0.9 mg/dl ve 1.9 mg/dl $p=0.033$). Sağ kalan gruptaki hastalar exitus olanlara göre APC öncesi, APC sırasında ve sonrasında daha fazla idrar çıkarmışlardır ($p=0.012$, $p=0.002$, $p=0.041$). Yoğun bakım kaynaklı enfeksiyon sonrası sepsise giren hastalarda mortalite %85.7 iken enfeksiyon kaynağı yoğun bakım dışı olan hastalarda mortalite %35.3'tür ($p=0.025$).

Tablo.14 Tam Doz APC Alanlar (sayı:24)
(Alt Gruplara Göre 28. Gün Mortalite Oranları)

	Mortalite 28. gün	p değeri
Cinsiyet		1
Erkek %	45.5	
Kadın %	53.8	
YB enfeksiyonu		0.025
Var %	85.7	
Yok %	35.3	
Kültürlerde üreme		0.413
Var %	36.4	
Yok %	61.5	
Kanama		1.0
Var %	50	
Yok %	50	
ABY		0.059
Var %	61.1	
Yok %	16.7	

Tablo.15

Tam Doz APC Alanlar (sayı:24)

(28. Günde Sağ Kalanlar ve Exitus olanlar)

	Sağ kalanlar	Exitus olanlar	p değeri
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
Yaş (yıl)	61.5 (21-88)	71.5 (18-83)	0.843
YB Kalış (gün)	22 (2-46)	10.5 (4-25)	0.347
SOFA1	10.5 (6-18)	10.5 (7-14)	0.843
SOFA2	5.5 (0-11)	11.5 (2-16)	0.006
OY sayısı	3.5 (2-5)	3 (2-6)	0.932
Kreatinin 1 (mg/dl)	2.1 (0.7-7.57)	1.6 (0.8-5.5)	0.671
Kreatinin 2 (mg/dl)	0.9 (0.3-3.6)	1.9 (0.7-4.7)	0.033
Trombosit 1 /mm ³ x10 ³	182 (32-355)	200 (30-357)	0.932
Trombosit 2 /mm ³ x10 ³	211 (36-460)	177 (37-404)	0.590
CRP 1 (mg/L)	231 (62-280)	185 (5.3-444)	0.379
CRP 2 (mg/L)	81 (11-184)	69 (8.9-177)	0.797
İdrar 1 (ml/kg/3 sa)	5.5 (0.14-18.8)	1 (0.21-5.3)	0.012
İdrar 2 (ml/kg/3 sa)	5.3 (2.1-8.0)	1.6 (0.2-5.0)	0.002
İdrar 3 (ml/kg/3 sa)	6.7 (0-12.5)	2.3 (0-5.8)	0.041
MV süresi (gün)	8 (0-45)	10 (0-21)	1
Vazoaktif süre (gün)	1 (0-5)	5 (0-16)	0.008
Vazoaktif sayısı	1.5 (0-3)	2 (0-3)	0.932

SOFA 1, CRP 1, Trombosit 1; APC infüzyonu öncesi değerler. SOFA 2, CRP 2, Trombosit 2; APC infüzyonu bitişi sonrası değerler. YB: Yoğun bakım. MV süresi: Mekanik ventilasyon süresi. OY: Organ yetmezlik sayısı. İdrar 1: APC infüzyonu öncesi 3 saatlik idrar çıkışı/ hasta ağırlığı. İdrar 2: APC infüzyonu başlangıcını takiben 3 saatlik idrar çıkışı/ hasta ağırlığı. İdrar 3: APC infüzyonu bitişi sonrası 3 saatlik idrar çıkışı/ hasta ağırlığı.

TARTIŞMA

Ağır sepsis tedavisinde, iyileşen yoğun bakım şartlarına rağmen yüksek seyreden ölüm oranları, tedavide sepsisin mekanizmasına yönelinmesine yol açmıştır. Bu ajanlardan; Rekombinan Granülosit Koloni Stimülan Faktör [99], Enterobakteriyel Ortak Antijene karşı İnsan Monoklonal İmmünglobülin M Antikorları [100], Doku Faktörü Yolu İnhibitörü [90], Selektif Grup IIA Salgısal Fosfokinaz A₂ İnhibitörü [101], Rekombinan İnsan Trombosit Aktive eden Faktör (PAF) Asetilhidrolaz [102], Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörü [103] plaseboya karşı sağ kalım üstünlüğü gösterememiş ya da mortaliteyi arttırmıştır. Sadece APC Prowess çalışmasıyla plaseboya karşı mortalitede üstünlük göstermiş [2] ve 2004 yılında sepsis ile ilgili pek çok cemiyetin beraber hazırladığı sepsis kılavuzunda önerilen tedavi olmuştur [60]. Bu çalışma ile 2003 yılından bu yana Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde uygulanan APC tedavisinin sonuçlarını paylaşmaktayız. Medline taramamıza ve kişisel bilgi kaynaklarımıza göre Eylül 2006 tarihi ile Türkiye’den herhangi bir merkez APC tedavisi sonuçlarını yayınlanmış değildir.

APC tedavisi alan ağır sepsis hasta grubumuzda 28. gün mortalite oranı %66.7, yoğun bakım içi mortalite oranı % 74.1’dir. Hastalardan yedisi (%13) APC tedavisinin ilk 24 saati dolmadan exitus oldular. Bu hastaların, kısa tedavi süresi içerisinde APC ‘den yarar görmesi beklenemeyeceği için dışlanırlarsa, geri kalan 47 hastada 28. gün ve yoğun bakım içi mortalite oranları sırasıyla; %61.7, %70.2’dir. İlk 24 saatte kaybedilen yedi hasta, refrakter septik şoktaydı ve en az üç farklı yüksek doz vazopressör tedavisi almakta idiler. Bu hastaların, çalışmaların dışlama kriterlerinde “ölümün kaçınılmaz olduğu” “doktorun agresif tedaviye gerek görmediği” [2, 96] şeklinde nitelenen hasta grubunu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Prowess çalışmasının APC tedavi kolunda ve Enhance [96] çalışmasında 28. gün mortalite oranları sırasıyla %24.7 ve %25.3’dür. Bu çalışmalara katılan hastaların %50’sinden fazlasında 1 ya da 2 organ yetmezliği varken, Dokuz Eylül deneyiminde tek organ yetmezliği olan hasta yoktur ve hastaların %50’sinden fazlasında 4 ya da daha fazla organ yetmezliği vardır. Bu iki çalışmada mekanik ventilatöre bağlı hasta oranı %80’den az iken bizim hasta grubumuzda, hastaların %92’si mekanik ventilatöre bağlı idi. Vazopressör ilaç kullanan hasta oranı; Prowess’ta %60, Enhance çalışmasında %73 iken bizim hasta grubumuzda %88.8 idi. Hasta grubumuzda ABY sıklığı %75 idi (Prowess’in subgrup analizinde kullanılan kritere göre %81). Prowess’ta ise bu oran %62’dir [104]. Bu

çalışmalardaki mortalite oranları bizim hasta grubumuz ile kıyaslanabilir değildir. Yoğun bakımda mortalite, vazopressör kullanılan hastalarda 1.5 kat, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda 4.7 kat, ABY' si olanlarda ise 2 kat artmaktadır [18]. Fransa'da 22 merkezde yapılan bir çalışmada septik şok hastalarında mortalite oranı %60.1 dir [18]. Yirmi sekiz yoğun bakım ünitesinde yapılan bir yıllık kohortta, nozokomiyal enfeksiyonu olan septik şok hastalarında hastane içi mortalite oranı %66'ya kadar çıkmaktadır [17]. ABD'de bir çalışmada ağır sepsis hastalarında 3 organ yetmezliği varlığında mortalite %64.5, 4 ve daha fazla organ yetmezliği varlığında ise %76.2 bulunmuştur [10]. ABD'de bir başka epidemiyolojik çalışmada 3 ve 3'ün üzeri organ yetmezliği olan hastalarda mortalite %70 saptanmıştır [1]. Ağır sepsis hastalarında mortaliteyi etkileyen önemli bir zaman dilimi, hastaların yoğun bakıma gelmeden önce geçirdikleri dönemdir. Bu "altın saatler" de nelerin yapıldığı ya da nelerin yapılmadığı, hastaların yoğun bakıma kabulü sonrası gelişen organ yetmezliklerini, uygulanacak tedavilerin yoğunluğunu ve mortaliteyi belirlemektedir. Rivers ve arkadaşlarının erken hedefe yönelik tedavi yaklaşımını tanımladıkları çalışmalarında [63]; hastaların, acil serviste geçirdikleri ilk 6 saatte uygun sıvı, inotropik ve vazopressör ilaç tedavileri almaları, bu zaman diliminde hipotansiyonla ve global hipoksiyle doğru mücadele, yoğun bakıma nakil sonrası ilk 72 saatte mekanik ventilatöre, vazopressör ve inotrop ilaçlara, kan transfüzyonlarına gereksinimlerini azaltmaktadır. Ayrıca daha ağır hastalarda daha belirgin olmak üzere mortaliteyi absölü %16 oranında azaltmaktadır.

Hastalara uygun olmayan antibiyotik başlanması mortaliteyi, uygun antibiyotik başlanan hastalara göre 8 kat artırmaktadır [56] . Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen her saatte, mortalite %9 oranında artmaktadır [57]. Kültürlerde etken mikroorganizmanın saptanması mortaliteyi olumlu etkileyen faktörlerdendir [18]. Bizim hasta grubumuzda ancak % 40 oranında kültürlerde üreme saptandı. Ağır sepsis hasta serilerinde kültürlerde üreme oranı %70-80 arası iken bizde üreme oranının düşük olmasında; uygunsuz kültür alma tekniklerinin ve antibiyotik başlandıktan sonra kültür alınmasının etken olduğunu düşünüyoruz. Üreme oranının %40 olması, %60 hastada verilen antimikrobiyal tedavinin doğruluğunun değerlendirilmesini zorlaştırmakta ve gereken tedavi değişikliğinin zamanında yapılmasını imkansızlaştırmaktadır. Tüm bu olumsuz etmenlere rağmen, yetmezliğe girmiş organ sayısı ortancası 4 olan hasta grubumuzda, mortalite oranı literatürdeki mortalite oranı ile uyumludur.

Tüm hasta grubunda, 28. günde exitus olan ve olmayan hastalar kıyaslandığı zaman; exitus olan hastalar, daha fazla vazopressör ajan kullanmakta idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.012$). Hastaların idrar çıkışları 3 saatlik dilimlerde incelendi. Sağ kalan hastaların, APC tedavisi başlandıktan sonraki ilk 3 saatlik dilimde daha fazla idrar çıkardığı gözlemlendi ($p=0.025$). Exitus olan ve sağ kalan hastaların bazal kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ABY olan hastalarda 28. gün mortalite %73.2 iken ABY olmayanlarda mortalite %47 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı ($p=0.072$). APC tedavisini 96 saat eksiksiz tamamlayanlarda mortalite %50, eksik tedavi alanlarda ise %80 idi ($p=0.042$). On üç hasta (%24.1) infüzyon süresini tamamlayamadan exitus oldu.

Tam doz tedavi alan 24 hastanın %50'si 28. günde yaşıyordu. Tam doz APC alan hasta grubunda, 28. günde yaşayan ve exitus olan hastalar arasında cinsiyet, yaş, tedavi öncesi SOFA skoru, CRP, kreatinin, trombosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ama 28. günde exitus olan hastalarda tedavi sonrası SOFA skorları ($p=0.006$) ve kreatinin değerleri daha yüksek ($p=0.033$), vazopressöre ihtiyaç duydukları süre ise daha uzun oldu ($p=0.008$). Bu 24 hastada ABY olup olmaması mortaliteyi istatistiksel anlamlı etkilememiş olsa da ($p=0.057$) exitus olanlar APC tedavisi öncesi, APC infüzyonu sırasında ve infüzyon bitimi sonrası daha az idrar çıkardı (p değerleri sırasıyla = 0.012, 0.002, 0.041). Ağır sepsis tablosuna yoğun bakımda kazanılan enfeksiyonun sebep olması mortaliteyi arttırdı ($p=0.025$).

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde APC tedavisine yanıt veren ve vermeyen hasta grupları olduğu öne sürülebilir. Tüm grupta (54 hasta) APC infüzyonun başlangıcını takiben ilk 3 saatlik dilimde daha fazla idrar çıkaranlar ve ağır sepsis boyunca daha az sayıda vazopressör alan grup yaşadı. Bu sonucu irdelersek; sepsiste endotelden açığa çıkan nitrik oksit kontrolsüz vazodilatasyondan ve kapiller sıvı kaçağından sorumludur. Sağlıklı bireylerde, damardan endotoksin verilmesi ile oluşturulan modelde, APC tedavisinin belirgin etkisi, ortalama arter basıncını yükseltmesi olmuştur [105]. Bu etkinin, hayvan deneylerinde gözlenen APC'nin nitrik oksit oluşumunu engellenmesi yolu ile olduğu düşünülmektedir[106]. Sağ kalan hasta grubunda bazal kreatinin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen (2.1 mg/dl' e karşın 1.9 mg/dl), infüzyon sonrası ilk 3 saatte sağ kalanlarda artmış gözlenen idrar çıkışı, APC'nin nitrik oksit aktivitesini düzenleyerek daha iyi organ perfüzyonu sağladığı için olabilir. Sağ kalan grupta daha az vazopressör ihtiyacı olması yine aynı nedene bağlı olabilir.

Doksan altı saatlik APC infüzyonu tamamlayan 24 hastadan 12'si 28. günün sonunda exitus oldu. Exitus olan hastaların infüzyon öncesi ve sonrası ortanca SOFA skorları 10.5 ve 11.5 iken sağ kalanlarda SOFA skorları sırasıyla 10.5 ve 5.5 idi. Exitus olanlar 5 gün boyunca vazopressör ilaca gereksinim duyarken, sağ kalanlarda 1. günün sonunda vazopressör ilaçlar kesildi. Sağ kalan grupta böbrek fonksiyonlarında, kardiyovasküler fonksiyonda ve organ yetmezlik skorunda düzelmeye varken exitus olan grupta yanıt yoktu. Sonuçlar şu şekilde yorumlanabilir; APC tedavisi bir grup hastada dolaşımı düzenliyor kısa sürede vazopressör tedavi ihtiyacını ortadan kaldırıyor, muhtemelen organ perfüzyonunu makro ve mikro düzeyde artırarak organ fonksiyonlarını düzeltiyor, idrar çıkışını artırıyor ve bu etkilerin gözlemlendiği hastalar sağ kalıyor. Diğer taraftan APC tedavisine rağmen organ fonksiyonları düzelmeyen, daha uzun daha fazla sayıda vazopressör ihtiyacı olan daha az idrar çıkaran hastalar kaybediliyor. Bu durum sepsiste tedaviye yanıtızlık ile ilgili bir gen polimorfizmi sonucu olabilir. APC tedavisine direnç ile ilgili gösterilmiş bir gen polimorfizmi yoktur. Faktör V Leiden mutasyonu tahmin edilenin tersine APC alan hastalarda artmış değil, azalmış mortalite ile ilişkili olabilir [107]. Ağır sepsis hastalarında Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz II (DAH II) enzimindeki polimorfizm sonucu artan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) düzeyleri ile ilgili bir çalışmada, bir non-selektif nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan ADMA'nın artan düzeyleri hastalarda 7. günde düzelmeyen organ disfonksiyonu, yüksek SOFA skoru, uzamış vazopressör ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur [108]. Henüz yayınlanmış olan bu çalışmada, hastaların APC tedavisi alıp almadığı belirtilmemiştir ama bir grup hastanın APC aldığı muhtemeldir. Vaka sayısı az da olsa, bu çalışmada APC tedavisi alan alt grubun sonuçlarını merak etmekteyiz.

Prowess ve Enhance çalışmalarında ciddi kanamalar rapor edilmiş ve ciddi kanama; kafa içi kanamalar, hayatı tehdit eden kanamalar ve takip eden 2 gün 3'er ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekmesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre Prowess'ta tedavi kolunda %3.5, plasebo kolunda %2 oranında ($p=0.06$), Enhance çalışmasında ise %3.6 oranında ciddi kanamaya rastlanıldı. Prowess'taki tüm kanamaların oranının %24.9 olduğu sonradan rapor edilmiştir [109]. Bizim hasta grubumuzda %29.6 (sayı:16) oranında kanama nedeniyle tedavi kesildi. Hasta grubumuzun Prowess çalışmasına dahil olan hastalara göre çok daha ağır organ disfonksiyonları olan hastalardan oluştuğu göz önüne alınırsa, kanama oranlarının benzer olduğu söylenebilir. Bizim sonuçlarımıza göre kanayan hasta grubunda trombosit düzeyleri daha düşük ve kreatinin düzeyleri daha yüksekti. Enhance ve Prowess

çalışmalarında 96 saatlik infüzyonu tamamlamayan hastaların oranları verilmemiştir. Ciddi kanamalar dışında ilaç infüzyonunun kesilmesini gerektirecek daha hafif kanamaların olup olmadığı bilgisi verilmemiştir. Bizim hasta grubumuzda Prowess-Enhance kriterlerine göre %11 (sayı:6) oranında ciddi kanama gözlemlendi. Üç hasta kanama nedeniyle kaybedildi. Kaybedilen hastalardan birinde hemotoraks, ikincisinde GIS lenfoması ve batin içi kanama, üçüncüsünde ise yaygın mukozal ve pulmoner hemoraji gözlemlendi. Üçüncü hastanın yoğun bakım öncesi geçirdiği ameliyatın patoloji sonucu, sonradan kolon kanseri ve peritoneal karsinomatöz olarak raporlandı. Kafa içi kanama gözlenmemiştir.



SONUC VE ÖNERİLER

APC ağır sepsis tedavisinde yüksek ölüm riski olan hastalarda mortaliteyi azaltan bir tedavi yöntemidir. APC tedavisi için aday hastalar kanama riski açısından değerlendirilmelidir. Ağır sepsis hastaları ne kadar erken tanınır, uygun antibiyotik, uygun sıvı, inotrop tedavileri ne kadar erken başlanır ise yaşam şansı o kadar yüksektir. Kanama riski düşük, ölüm riski yüksek hastalara, ilk organ yetmezliği gelişimi üzerinden 24 saat geçmeden APC tedavisi başlanması hedeflenmelidir. Bu yoldaki çaba Dokuz Eylül deneyimindeki mortalite oranını daha da düşürecektir. APC tedavisine yanıt vermeyen bir grup hasta olabilir. Bu hasta grubunda, enflamasyon ve koagülasyon kaskadında aktif olan medyatörlerde polimorfizm araştırılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; **348**(16): 1546-54.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; **344**(10): 699-709.
3. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992; **101**(6): 1481-3.
4. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med.* 1997; **25**(2): 372-4.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, 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): 77-84.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; **31**(4): 1250-6.
7. Munford RS. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2005: 906-25.
8. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005; **365**(9453): 63-78.
9. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis.* 1998; **27**(1): 185-90.
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; **29**(7): 1303-10.
11. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. 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): R42.
12. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care.* 2004; **8**(4): R180-4.
13. van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care.* 2004; **8**(4): R153-62.
14. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; **30**(4): 589-96.
15. Doğanay M. Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1. Cilt, 621-36.
16. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama.* 1997; **278**(3): 234-40.

17. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; **28**(2): 108-21.
18. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; **168**(2): 165-72.
19. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama.* 1995; **273**(2): 117-23.
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, 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): 968-74.
21. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med.* 2003; **348**(2): 138-50.
22. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; **163**(2): 316-21.
23. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, 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): 148-57.
24. Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, et al. Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg.* 2003; **237**(3): 408-16.
25. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest.* 1999; **104**(6): 743-50.
26. Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock.* 2000; **13**(6): 413-24.
27. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003; **31**(3): 946-55.
28. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, 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): 589-97.
29. Annane D, Sanquer S, Sebille V, Faye A, et al. Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. *Lancet.* 2000; **355**(9210): 1143-8.
30. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001; **120**(3): 989-1002.
31. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ, Fletcher EC, 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): 482-7.
32. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; **345**(8): 588-95.
33. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002; **6**(6): 500-8.

34. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW. 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): 155-67.
35. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, (eds). *Textbook of Critical Care.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005: 1249-58.
36. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005; **128**(4): 2864-75.
37. ten Cate H, Schoenmakers SH, Franco R, Timmerman JJ, et al. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2001; **29**(7 Suppl): S95-7; discussion S97-8.
38. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin.* 2005; **21**(3): 469-77.
39. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; **166**(1): 98-104.
40. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol.* 2000; **190**(3): 373-86.
41. Fink M. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1997; **110**: 87-95.
42. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002; **6**(6): 491-9.
43. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999; **27**(7): 1230-51.
44. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 1999; **340**(3): 207-14.
45. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2002; **8**(5): 376-88.
46. Haendeler J, Messmer UK, Brune B, Neugebauer E, et al. Endotoxic shock leads to apoptosis in vivo and reduces Bcl-2. *Shock.* 1996; **6**(6): 405-9.
47. Perl M, Chung CS, Ayala A. Apoptosis. *Crit Care Med.* 2005; **33**(12 Suppl): S526-9.
48. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000; **181** Suppl 3: S462-72.
49. Kitchens RL, Thompson PA, Munford RS, O'Keefe GE. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 2003; **44**(12): 2339-48.
50. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues.* 2006; **17**(1): 50-5.
51. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* 1996; **224**(1): 97-102.

52. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin.* 2006; **22**(1): 1-15, v.
53. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama.* 2000; **283**(8): 1038-45.
54. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998; **244**(5): 379-86.
55. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004; **38**(2): 284-8.
56. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, 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): 2742-51.
57. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, 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): R111.
58. Lynn W. Sepsis. In: Cohen J, Powderly W, (eds). *Infectious Diseases.* 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, 2004: Vol. 1, 613-27.
59. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001; **27** Suppl 1: S49-62.
60. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; **32**(3): 858-73.
61. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999; **27**(1): 200-10.
62. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; **350**(22): 2247-56.
63. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; **345**(19): 1368-77.
64. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; **32**(11 Suppl): S455-65.
65. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; **69**(9): 1669-74.
66. Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; **32**(11 Suppl): S542-7.
67. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med.* 1998; **26**(4): 627-30.
68. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, Mlynarek M, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest.* 2001; **119**(3): 889-96.
69. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet.* 1991; **337**(8741): 582-3.

70. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003; **31**(1): 141-5.
71. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama.* 2002; **288**(7): 862-71.
72. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; **167**(4): 512-20.
73. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; **342**(18): 1301-8.
74. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996; **24**(2): 192-8.
75. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003; **14**(4): 1022-30.
76. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, et al. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med.* 1991; **17**(1): 19-24.
77. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; **30**(9): 2051-8.
78. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2002; **28**(1): 29-37.
79. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; **32**(11 Suppl): S562-70.
80. Trzeciak S, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; **32**(11 Suppl): S571-7.
81. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; **345**(19): 1359-67.
82. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; **354**(5): 449-61.
83. Saygılı F. Yoğun bakım hastalarında sıkı kan şekeri kontrolü için kullanılan intravenöz ve subkutan sürekli infüzyon yöntemlerinin mortalite üzerine etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. İzmir, 2006.
84. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006; **25**(2): 210-23.
85. Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunol Rev.* 2001; **184**: 258-74.
86. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005; **131**(4): 417-30.

87. Oelschläger C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, et al. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood*. 2002; **99**(11): 4015-20.
88. Yuksel M, Okajima K, Uchiba M, Horiuchi S, et al. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by inhibiting activation of both nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in human monocytes. *Thromb Haemost*. 2002; **88**(2): 267-73.
89. Sturn DH, Kaneider NC, Feistritz C, Djanani A, et al. Expression and function of the endothelial protein C receptor in human neutrophils. *Blood*. 2003; **102**(4): 1499-505.
90. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003; **290**(2): 238-47.
91. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001; **286**(15): 1869-78.
92. Rezaie AR. Exosite-dependent regulation of the protein C anticoagulant pathway. *Trends Cardiovasc Med*. 2003; **13**(1): 8-15.
93. Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med*. 2002; **30**(5 Suppl): S288-93.
94. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest*. 2001; **120**(3): 915-22.
95. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003; **124**(3 Suppl): 26S-32S.
96. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med*. 2005; **33**(10): 2266-77.
97. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; **353**(13): 1332-41.
98. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001; **286**(14): 1754-8.
99. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003; **31**(2): 367-73.
100. Albertson TE, Panacek EA, MacArthur RD, Johnson SB, et al. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med*. 2003; **31**(2): 419-27.
101. Abraham E, Naum C, Bandi V, Gervich D, et al. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2, in patients with suspected sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 2003; **31**(3): 718-28.
102. Schuster DP, Metzler M, Opal S, Lowry S, et al. Recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase to prevent acute respiratory distress syndrome and mortality in severe sepsis: Phase IIb, multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med*. 2003; **31**(6): 1612-9.

103. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; **32**(1): 21-30.
104. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003; **31**(3): 834-40.
105. Kalil AC, Coyle SM, Um JY, LaRosa SP, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) in human endotoxemia. *Shock.* 2004; **21**(3): 222-9.
106. Isobe H, Okajima K, Uchiba M, Mizutani A, et al. Activated protein C prevents endotoxin-induced hypotension in rats by inhibiting excessive production of nitric oxide. *Circulation.* 2001; **104**(10): 1171-5.
107. Kerlin BA, Yan SB, Isermann BH, Brandt JT, et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia. *Blood.* 2003; **102**(9): 3085-92.
108. O'Dwyer M J, Dempsey F, Crowley V, Kelleher D, et al. Septic shock correlates with ADMA levels which may be influenced by a polymorphism in DDAH II: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006; **10**(5): R139.
109. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003; **31**(1): 12-9.