



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**SEPSİSE BAĞLI KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARINDA**

**RUTİN LABORATUAR TESTLERİ VE**

**TROMBOELASTOGRAM SONUÇLARININ**

**KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İŞILAY AYAR

DANIŞMAN

Doç Dr. PELİN KARAASLAN

İSTANBUL-2019



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL UNIVERSITY

MEDICINE FACULTY

DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND REANIMATION

MASTER THESIS

**COMPARISON OF ROUTINE LABORATORY TESTS AND  
THROMBOELASTOGRAM RESULTS IN SEPSIS RELATED  
COAGULATION DEFECTS**

Dr. ISILAY AYAR

SUPERVISORS

Assoc. Prof. Dr PELIN KARAASLAN

İSTANBUL-2019

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Işıl Ayar

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini esirgemeyen sayın hocalarım başta Prof. Dr. Hüseyin Öz, Prof. Dr. Yavuz Demiraran, Prof. Dr. Elvan Tercan, Prof. Dr. Hacı Ahmet Alıcı'ya,

Yetişmemde büyük emeği olan, her türlü sorunlarımıza çözüm arayan sevgili tez hocam Doc. Dr Pelin Karaaslan'a,

Yoğun bakımda beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Burcu Tunay, Uzm. Dr. Cem Erdoğan, Uzm. Dr. Deniz Kızılaslan, Uzm. Dr. Kadir İdin, Uzm. Dr. Aslı Yıldız, Uzm. Dr. Emre Güler, Uzm. Dr. İsmail Yıldız'a ve tüm yoğun bakım ekibi çalışanlarına,

Ameliyathanede uzun yıllar beraber çalıştığımız, desteklerini her zaman hissettiğim uzmanlarım, Uzm. Dr. Tümay Yanaral, Uzm. Dr. Mürsel Ekinci, Uzm. Dr. Bahadır Çiftçi, Uzm. Dr. Yahya Yıldız, Uzm. Dr. Emine Uzunoğlu, Uzm. Dr. Cem Kaya, Uzm. Dr. İbrahim Önsel, Uzm. Dr. Selçuk Alver, Uzm. Dr. Yaşar Gül, Uzm. Dr. Gülruh A. ,Uzm. Dr. Hande Güngör'e ve tüm ameliyathane ekibine,

Asistanlık yıllarımda hep yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarım, Dr. Ayşe Yıldız, Dr. Esra Yalçın, Dr. Songül Uzun, Dr. Burak Ömür, Dr. Cem Tukaç, Dr Pınar Uçar, Dr. Tamara Toklu, Dr. Gülşen İpteç, Dr Furkan Kapukaya, Dr Mine Özen, Dr. Merve Bidak'a,

Tez yazma sürecimde desteklerini esirmeyen arkadaşlarım Uzm. Dr Ahmet Keleş, Uzm. Dr Ruhan Öner, Uzm. Dr. Tuba Develi'ye,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim en kıymetlilerim annem Şenay Ayar, kardeşim Gülenay Ayar ve babam Vural Ayar' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Işıl Ayar

İstanbul 2019

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2 ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>3 GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>4 GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
4.1 Sepsis .....	5
4.1.1 Tanımlar .....	5
4.1.2 Güncel Sepsis Tanımı .....	6
4.2 Septik Şok .....	7
4.2.1 Quick SOFA (qSOFA) kiteri .....	8
4.3 Epidemiyoloji ve maliyet .....	9
4.4 Etiyoloji.....	10
4.5 Patofizyoloji .....	11
4.6 Tanı yöntemleri .....	12
4.7 Klinik Bulgular .....	14
4.7.1 Kardiyovasküler Sistem .....	14
4.7.2 Solunum Sistemi .....	15
4.7.3 Renal Sistem .....	16
4.7.4 Gastrointestinal Sistem .....	16
4.7.5 Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi.....	17
4.7.6 Adrenal Bezler .....	17
4.7.7 Hematolojik Sistem.....	18
4.8 Normal Koagülasyon .....	19
4.8.1 Başlama dönemi .....	20

4.8.2	Büyüme dönemi .....	21
4.8.3	Çoğalma dönemi .....	21
4.9	Koagülasyon Testleri .....	22
4.9.1	Trombosit testleri .....	23
4.9.2	Koagülasyon testleri.....	24
4.10	Tromboelastografi .....	26
4.11	Sepsiste Tedavi Algoritmaları.....	33
<b>5</b>	<b>MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>36</b>
5.1	Hastaların seçimi .....	36
5.2	Hastaların izlemi .....	36
5.3	Örneklerin toplanması .....	37
5.4	İstatiksel metot .....	37
<b>6</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
6.1	Demografik Bulgular .....	38
<b>7</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>69</b>

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: SOFA Skoru <sup>13</sup> .....	8
Tablo 2: ROTEG ile değerlendirilen parametreler.....	27
Tablo 3: 2018 Sepsis sağkalım kampanyasının sepsis tedavi demeti g¼ncellemesi <sup>53</sup>	34
Tablo 4: Demografik veriler.....	39
Tablo 5: Demografik veriler 2.....	40
Tablo 6: Hastaların Prognozu.....	42
Tablo 7: TEG parametreleri ilk ve son g¼n karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart Sapma).....	43
Tablo 8: Takip edilen parametrelerin g¼nlere g¼re izlemi.....	44

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Koagülasyon Kaskadı <sup>46</sup> .....	22
Şekil 2: Koagülasyon yolları ve TEG ilişkisi <sup>50</sup> .....	29
Şekil 3: Hemostaz kinetiğinin TEG ile değerlendirilmesi .....	29
Şekil 4: Anormal TEG izlemlerinin kalitatif değerlendirilmesi <sup>51</sup> .....	32
Şekil 5: Sepsis odağı .....	41
Şekil 6: Etken mikroorganizmaların dağılımı .....	42
Şekil 7: PLT değerinin MA ve alfa açısı ile korelasyonu .....	44
Şekil 8: TEG parametrelerinin günlere göre izlemi .....	45
Şekil 9: R zamanının eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi .....	46
Şekil 10: MA' nın eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi .....	47
Şekil 11: Alfa açısının eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi .....	47



## KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADP	: Adenozin difosfat
ADH	: Antidiüretik hormon
APACHE II	: Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation
APC	: Aktive Protein C
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendrom
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT III	: Antitrombin III
BPI	: Bakterisidal permeabilite arttırıcı protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CFT	: Pihti oluşum zamanı
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Pıhtılaşma zamanı
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DAB	: Diyastolik Kan Basıncı
DF	: Doku faktörü
EPCR	: Endotel Protein C Reseptörü
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hemotokrit
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
HT	: Hipertansiyon
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
LPB	: Lipopolisakkarid bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarid
MCF	: Maximum pıhtılaşma sertliği
MD 2	: Myeloid Differentiation Protein 2
ML	: Maximum erime
MODS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

OAKB	: Ortalama Arter Kan Basıncı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
OAKB	: Ortalama Arter Kan Basıncı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	: Parsiyel Oksijen Basıncı/Fraksiyone Oksijen Basıncı
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PIRO	: Predisposition, Infection, Response, Organ Disfonction
PK	: Prekallikrein
Plt	: Platelet Sayısı
PT	: Protrombin Zamanı
ROTEM	: Rotasyonel Tromboelastometri
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
SD	: Standart Deviasyon
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SAKB	: Sistolik Arter Kan Basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
SSPS	: Statistical Program For Social Science
SVB	: Santral Venöz Basıncı
TAFI	: Trombince Aktive Edilen Fibrinoliz İnhibitörü
TEG	: Tromboelastografi
TFPI	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
TLR4	: Toll like reseptör 4
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRAP	: Trombin reseptör aktive edici peptit
TXA <sub>2</sub>	: Tromboksan-A <sub>2</sub>
üPA	: Üriner plazminojen faktörleri
vWF	: von Willebrand faktör
WBC	: Lökosit
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

## 1 ÖZET

### SEPSİSE BAĞLI KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARINDA RUTİN LABORATUAR TESTLERİ VE TROMBOELASTOGRAM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Sepsis tüm dünyada morbidite ve mortalite açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Tanı ve tedavi anlamında gelişmeler halen devam etmektedir. Erken tanı ve erken tedavinin mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Son yıllarda sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında önemli gelişmelerden biri koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Koagülasyon kaskadında her iki yönde bozukluklar saptanırken hastalarda kanamaya eğilim ve tromboz gözlenebilir. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle takip edilen hastalarda rutin izlenen konvansiyonel pıhtılaşma parametreleriyle, tromboelastogram (TEG) sonuçlarının korelasyonunu görmeyi, sepsis takibinde TEG sonuçlarını izlemleyerek sepsis markerlarıyla olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların 0,3,5,7.ve 14.günlerde çalışılan TEG sonuçları ve eş zamalı biyokimya sonuçları incelendi. Hastaların R zamanı, maximum amplitüde, alfa açısı değerleri incelendiğinde 7. ve 14. Günlerde mortalite ile sonuçlanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p<0.05$ ). Hastaların sepsis takibinde kullanılan prokalsitonin ve CRP parametreleriyle TEG sonuçlarının korelasyonuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Takip edilen 40 hastada TEG parametreleri ileri derecede bozulmuş olanlarda mortalite yüksek olarak bulundu. Sonuç olarak yatak başı viskoelastik ölçüm yöntemlerinden olan tromboelastografinin, sepsis takibinde kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Sepsis, Tromboelastografi

## 2 ABSTRACT

### COMPARISON OF ROUTINE LABORATORY TESTS AND THROMBOELASTOGRAM RESULTS IN SEPSIS RELATED COAGULATION DEFECTS

Sepsis is an important issue in whole world in terms of mortality and morbidity. Diagnosis and treatment developments have still continued. Early diagnosis and treatment have positive effects on mortality. One of the important new development about illumination of sepsis physiopathology has been that appearance of the importance of coagulation cascade in sepsis process. Cytokines in sepsis have a triggering effect on coagulation. While coagulation cascade has disturbances in both directions, patients may have a tendency to bleed and thrombosis. In this study, we aimed to see correlation of conventional parameters and thromboelastogram (TEG) results in patients hospitalized for sepsis in the intensive care unit, to observe TEG results in sepsis follow up and to evaluate its relationship with sepsis markers. TEG results of the patients were studied on 0, 3,5, 7. and 14th days of admission. When the R time, maximum amplitude and alpha angle values of the patients were examined, statistically significant differences were found in the patient group which resulted in mortality on 7th and 14th days ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the correlation of TEG results with procalcitonin and CRP parameters used in sepsis follow-up ( $p > 0.05$ ). Among the 40 sepsis patients, the ones who had severe TEG parameters were found to have higher mortality rates. As a result, we think that thromboelastography, which is one of the bedside viscoelastic measurement methods, may be useful in the follow-up of sepsis coagulation defects.

**Keywords:** Sepsis, Thromboelastography

### 3 GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyona karşı kontrolsüz inflamatuvar yanıtla seyreden fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin eşlik ettiği bir sendromdur. Sepsis ve sonrasında gelişen anormal inflamatuvar yanıt, çoklu organ yetmezliği sendromuna ve ölüme sebep olabilir<sup>1</sup>. Sepsis dünya çapında her dört ölümden birine neden olmaktadır. Mortalite oranları %30-50 arasında değişmektedir. Mortalite oranları enfeksiyonun yeri, mikroorganizmanın türü veya direncinden bağımsızdır. Bu durum sepsisteki asıl belirleyicinin enfeksiyon değil inflamasyon olduğunun kanıtıdır<sup>2</sup>.

Sepsiste sitokinlerin salınmasıyla birlikte koagülasyon kaskadı etkilenir. Bu hasta gruplarında koagülasyon bozuklukları sık görülür ve hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon gibi ileri koagülasyon bozuklukları görülebilir. Koagülasyon kaskadı mononükleer hücreler ve endotelial hücrelerdeki doku faktörü, lipopolisakkaritler (LPS) ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder. Bu aktivasyonun son ürünü olarak fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik yolakta da yetmezlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır. Fibrin yapımında artış ve yıkımında azalma görülür. Fibrin tıkaçların oluşumuyla dolaşım bozulur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir<sup>3</sup>.

Sepsise sekonder gelişen koagülasyon bozuklukları mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı değişiklikler sunmaktadır. Bu hasta gruplarında DIC gelişiminin önlenmesi, mortalite oranlarını ve çoklu organ yetmezliği tablosuna gidişi büyük ölçüde azaltmaktadır. Hastaların yeni tanı yöntemleri ve gelişmelerle takip ve tedavisini yapmak, günümüzde hızlı gelişmekte ve ilerlemekte olan araştırma alanlarından olmuştur<sup>4</sup>.

Viskoelastometrik ölçüm yöntemlerinden olan tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel tromboelastometri (ROTEM), fibrin oluşumu ve fibrinolizis sürecini ve koagülasyon kaskadının tamamını yatak başı takip ile değerlendirme imkanı sunmaktadır.

TEG ilk olarak 1948 yılında Hertert tarafından tanımlanmıştır. ROTEM ise yine aynı teknoloji üzerinden geliştirilmiştir. ROTEM, tam kandaki viskoelastik pıhtı sertliğinin gerçek zamanlı bir değerlendirmesine imkan sağlamaktadır. Pıhtılaşmakta olan kan örneğini içeren küvet içine torsiyon teli yardımı ile bir iğne daldırılıp sabit bir süre ve açıda rotasyonel güce maruz bırakılır. Dönen kaptan elde edilen eğilme momenti, iğne ve ona bağlı tel ile bir kaydediciye aktarılır. Çıktıların bilgisayar analizlerinden pıhtı oluşması/erimesi kinetiğine ve ortaya çıkan pıhtı sertliğine dair veriler elde edilebilir. ROTEM ve TEG analizleri majör cerrahiler ile akut travma koagülopatisi, postpartum hemoraji gibi yüksek riskli hasta gruplarında karşılaşılan kanamaların teşhis ve tedavilerindeki algoritmalara dahil edilmektedir. Kimi göstergeler bu algoritmaların kan kaybını ve transfüzyonları önemli ölçüde azaltacağını ileri sürmektedir<sup>5</sup>.

Çalışmamızda hastanemiz genel yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle takip edilen hastalarda rutin kullandığımız pıhtılaşma parametreleri ile eş zamanlı çalışılan tromboelastografi sonuçlarını kayıt altına aldık. Amacımız TEG parametrelerinin konvansiyonel pıhtılaşma testleri ile korelasyonunu ve sepsis takibinde kullanılabilirliğini göstermekti. Ayrıca sepsis takibinde kullanılan enfeksiyon markerlarıyla olan ilişkisini de değerlendirmeyi planladık.

## 4 GENEL BİLGİLER

Sepsis, yıllar boyunca tıp dünyasında tanı ve tedavisi güç, mortalitesi yüksek sorunların başında yer almıştır. Son yıllarda, sepsis patofizyolojisi daha iyi aydınlatılmıştır ve gelişmeler devam etmektedir. Sepsis sürecinde gelişen çoklu organ yetmezliğinde kullanılan organ destek sistemleri de teknolojiyle beraber gün geçtikçe ilerlemektedir. Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen sepsis, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle organ yetmezlik bulgularının tabloya eklendiği durumlarda, en iyi merkezlerde bile sepsise bağlı mortalite oranı %30–70 arasında değişmektedir<sup>6</sup>.

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır<sup>7</sup>. Sepsiste gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olarak hastalarda septik şok, çoklu organ disfonksiyonu sendromu (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) gelişir. Sepsis ilerledikçe morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu nedenle erken tanı konulması önemlidir. Şok ve organ işlev bozukluğu gelişmeden sepsisi tanımak, odak kontrolü sağlamak ve uygun tedaviye erken başlamak mortalite ve morbidite üzerinde olumlu sonuçlar görmeye olanak sağlamaktadır<sup>8</sup>.

### 4.1 Sepsis

#### 4.1.1 Tanımlar

Sepsis kelime anlamı olarak Yunanca'da çürüme anlamına gelmektedir. Yıllardır sepsis sendromu, ağır sepsis, bakteriyemi, septisemi ve septik şok gibi birçok tanım kullanılmıştır. "American College of Chest Physicians (ACCP)" ve "Society of Critical Care Medicine (SCCM)"nin 1991 yılında birlikte düzenledikleri konferansta kabul gören bir tanımlama getirilmiştir. Bu konsensusun amacı araştırmacılar ve klinisyenler arasında terminolojik olarak standardizasyonu sağlamaktır. Bu ilk Amerika-Avrupa Konsensus toplantısında, enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan mediatörlerin salınmasıyla, kanda herhangi bir odak bulunamazken, sepsis benzeri bulguların saptandığı ortaya kondu<sup>9</sup>.

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) tanımı ortaya atıldı. SIRS, çeşitli etkenlere (enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz) karşı vücudun geliştirdiği ortak aşırı sistemik yanıt olarak tanımlandı<sup>7</sup>. Bu tanımlamalar sonrasında SIRS kriterlerinin sepsis tanımında kullanılmasının özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olması yönünde tartışmalar ortaya çıktı<sup>10</sup>.

Tekrar 2001 yılında yapılan konsensusta yapılan tanımlamaların yararlı olduğu fakat enfeksiyona karşı konak yanıtının evrelemede ve hastaların prognozunu tayininde yetersiz olduğu tartışıldı. SIRS kriterlerinin ise yüksek duyarlılıkta fakat düşük özgüllükte olduğunun kanısına varıldı. Klinik evreleme için PIRO sınıflaması öne sürüldü. PIRO sistemi günümüzde kullanılmamaktadır<sup>9</sup>.

Avustralya ve Yeni Zelanda'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada 172 yoğun bakım ünitesinde yatan hasta verileri retrospektif olarak incelenip, organ disfonksiyonu olan ve enfeksiyon teşhisi alan 109.663 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların %12.1'inde SIRS kriterleri negatif (<2 SIRS kriteri) olmasına rağmen sepsis olarak değerlendirildiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra bir grup hastada ise SIRS kriterleri anlamlı olmasına rağmen herhangi bir enfeksiyöz etken saptanmamıştır. SIRS kriterinin sepsis ile eş değer görülmesi sonucu antibiyotik kullanımı ve sıvı resusitasyonu artmaktadır. Aynı zamanda SIRS kriterleri hala enfeksiyonu olan bazı hastaları kaçırmaktadır<sup>11</sup>. Günümüzde kullanılmamaktadır.

#### **4.1.2 Güncel Sepsis Tanımı**

Kritik-Bakım Tıp Birliği (SCCM; Society of Critical-Care Medicine) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıp Birliği (ESICM; European Society of Intensive Care Medicine) 2016 yılında yayımladıkları 3. Uluslararası Konsensüs (Sepsis-3) raporunda sepsis “enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır.

Sepsis tanısı için enfeksiyon şüphesi veya kanıtlanmış enfeksiyonun yanında SOFA (organ disfonksiyonu) skorunda iki veya daha üstü puan almak gerekmektedir. SIRS kriteri ve şiddetli sepsis tanımı bu konsensüste terk edilmiştir<sup>12</sup>.



## 4.2 Septik Şok

Septik şok, mortalitenin yüksek olduğu dolaşımsal, hücrel ve metabolik anormalliklerle seyreden sepsisin alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Septik şok yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen, OAKB'nı 65 mmHg veya üstünde tutmak için vasopressör gereksinimi duyulması ve hipovoleminin yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol /L'nin üzerinde olması olarak belirlenmiştir ve bu hastaların hastane mortaliteleri %40'ın üzerinde bildirilmiştir<sup>12</sup>.

### **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**

1994 yılında geliştirilen SOFA, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hasta gruplarında, organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile hesaplanan, hastanın tıbbi durumunun ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skora sistemidir (Tablo 1). Her bir sistem için 0 ila 4 arasında puanlama yapılan altı organ sisteminin fonksiyonu değerlendirilerek MODS'ta mortalite riskini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır<sup>13</sup>.

**Tablo 1: SOFA Skoru<sup>13</sup>**

SOFA SKORU				
	1	2	3	4
Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	< 400	< 300	< 200 (MV)	< 100 (MV)
Kardiovasküler Hipertansiyon	OAKB**<70 mmHg	Dopamin < 5	Dopamin > 5 veya adrenalin < 0.1 veya noradrenalin < 0.1	Dopamin > 15 veya adrenalin > 0.1 veya noradrenalin > 0.1
Karaciğer Bilirubin (mg/dL)	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12
Koagülasyon Trombosit 10/mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
Böbrek Kreatinin mg/dL İdrar debisi	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 Debi <500 mL/gün	> 5 Debi < 200 mL/gün
Nörolojik GKS*	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

\*GKS: Glasgow Koma Skalası, OAKB\*\*: Ortalama arter kan basıncı

#### 4.2.1 Quick SOFA (qSOFA) kriteri

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koşullarında sepsis tanısı için yetişkin hastalarda yatak başı bakılan qSOFA kriteri kullanılabilir. qSOFA kriter pozitifliği ise;

Soluk sayısı  $\geq 22$ /dk,

Mental durum değişikliği,

Sistolik arter kan basıncı  $\leq 100$  mmHg

Enfeksiyon şüphesi veya kanıtlanmış enfeksiyon valığında, bu kriterlerin en az ikisinin pozitif olması ile sepsis tanısı konulur. qSOFA kriteri, tam SOFA skoru gibi sepsis tanımına dahil edilmemiştir. qSOFA kriteri, tam SOFA'da iki puanlık artış gösteren bazı hastaları kaçırmaktadır, çünkü SOFA puanında hesaba katılmış tüm organ sistemleri veya değişkenler için qSOFA kriterinde puan verilmemektedir (oksijenasyon, bilirubin, kreatinin, idrar çıkışı ve trombosit sayısı)<sup>14</sup>.

### 4.3 Epidemiyoloji ve maliyet

Sepsis, insidansı giderek artan, yaşlı hasta grubunda sık görülen, ölümcül seyreden ve tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Yaşlı nüfusun artması, çoklu ilaç kullanımı ve ilaçlara direnç gelişimi, immunsupresyon gibi durumlar görülme sıklığını artırmaktadır. Sepsis insidansı yapılan çalışmalara göre 100.000 kişide 50-300 arasında değişmektedir<sup>15</sup>.

Konsensus toplantıları ve yayınlanan rehberler eşliğinde sepsis erken tanınip tedavi edilse dahi mortalite oranları hala çok yüksek ve %20-80 gibi oldukça değişen oranlar bildirilmektedir<sup>16</sup>. Sepsiste organ yetmezliğinin sayısı ve derecesi mortalite öngörmede güçlü bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Organ yetmezliği geliştiğinde erken dönemde uygulanan destek tedavileri bu oranı azaltmaktadır. Ülkemizde sepsis epidemiyolojisi ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan retrospektif çalışmalarda sepsis indisansı %6,9 ile %32 gibi çok farklı oranlarda tespit edilmiştir<sup>17</sup>. Yine ülkemizde, 94 merkezden 132 YBÜ'de 1499 hastada epidemiyolojik değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada septik şok oranı %7, mortalite oranı ise %75.9 olarak gözlenmiştir<sup>18</sup>.

Sepsis yüksek maliyetle seyreden bir hastalıktır. Sepsisli bir hastanın maliyetinin ortalama 25.000-30.000 euro civarında olduğu, bu değerin hasta gruplarına göre daha da arttığı bildirilmektedir<sup>19</sup>.

## 4.4 Etiyoloji

Sepsis etiyojisinde, önceki yıllarda gram negatif bakterilerin hakimiyeti görülmesine karşın son yıllarda gram pozitif bakterilerin de öne çıktığı görülmektedir. Son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında da %20'lik bir artış belirlenmiştir<sup>20</sup>. Tüm sepsis olguları incelendiğinde akciğer kaynaklı enfeksiyonlar ön planda iken bunu, batın, kan ve üriner sistem enfeksiyonları takip eder<sup>21</sup>. Sepsis, hastane kaynaklı (nozokomiyal) veya toplum kaynaklı gelişebilir. Toplum kaynaklı gelişen sepsislerde en sık etkenler; Staphylococcus aureus ve Escherichia coli'dir. S. aureus için en sık bulaş yolu deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. E. coli ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarında karşımıza çıkmaktadır<sup>22</sup>. Non-enfeksiyöz sepsis olgularının yarısında etken gösterilememesine rağmen bu hastaların çoğunluğu antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir ki bu da aslında enfeksiyöz nedenli sepsisle karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir.

### Enfeksiyon ve Sepsis için Risk Faktörleri

#### A. Enfeksiyon için risk faktörleri

- Genetik faktörler
- İleri yaş, kadın cinsiyet
- Genetik immünoşüpresyon
- Epidemik salgınlar
- Edinilmiş immünoşüpresyon (örn; kanser, immünoşüpresif ilaçlar, diyabet, alkol kötüye kullanımı, kalıcı kataterler, bozulmuş cilt bütünlüğüne sahip olmak)
- Primer kan dolaşımı enfeksiyonları
- Parenteral beslenme
- Akciğer enfeksiyonları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Uzamış entübasyon
- Geçirilmiş torasik, abdominal ve büyük ortopedik cerrahi
- Aspirasyon
- Üriner sistem enfeksiyonları

## B. Sepsis Gelişimi İçin Risk Faktörleri

- Daha az tanımlanmıştır
- Enfeksiyon riskleri ile aynı faktörler
- Konakçının genetik yapısı<sup>23</sup>.

### 4.5 Patofizyoloji

Enfeksiyon ve travma vücutta birtakım savunma sistemlerini aktive eder ve sitokin salınımına sebep olur. Mikroorganizmaların kendi antijenik yapıları ve salgıladıkları toksinler vücutta enflamasyonu başlatır. Enflamasyon sürecinde endotoksinler (lipopolisakkaritler, lipid A gibi), peptidoglikan, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, süperantijenler, enzimler rol oynarlar. Bu yapılar mononükleer fagositik hücreler üzerinde bulunan CD14 reseptörüne bağlanır ve uyarı oluşturur. Bu bağlanma sonucu monositlerden tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 12 (IL-12), trombosit aktive edici faktör (PAF), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinler salınarak kaskad başlar. Lokal enfeksiyonlarda bu kaskadın aktivasyonu ile enfeksiyon sınırlanırken, sistemik veya ağır enfeksiyonlarda yaygın endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı sonrasında organ yetmezliği ve hemodinamik instabilite gelişir. Lökosit yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri TNF-  $\alpha$  tarafından aktive edilir ve nötrofiller endotel hücrelerine yapışır. Nötrofiller aktive olur ve degranülasyon gerçekleşir. Degranülasyon sonrası salınan toksik oksijen radikalleri ve proteazlar ile endotel hücre hasarı artar. Endotoksinin direkt etkisi ve sitokinlerin uyarısı ile araşidonik asit metabolitleri olan prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler salınır ve bunlar kapiller permeabilitede artışa neden olur. Endotoksinler ile eş zamanlı kompleman sistemi de aktive olur, bunun sonucunda C3a ve C5a salınır. Bu komplemanlar mast hücrelerini ve bazofilleri uyarır. Hipotansiyon oluşturan histamin gibi bazı vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına sebep olur. Endotel hücreleri tarafından salgılanan nitrik oksit (NO) yaygın vazodilatasyona sebep olur<sup>24</sup>.

Endotoksinler koagulasyon kaskadını da aktive eder. Hücrelerden sitokinlerin salınmasıyla beraber trombin yapımı uyarılır ve ekstrinsik yol aktive olur. Sonra faktör XII'nin aktive olmasıyla intrinsik yol aktive olur. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşur ve organ perfüzyonunda bozulmalara yol açar. Zamanla koagulasyon kaskadında bulunan proteinlerin tüketimi gerçekleşir ve kaskad kanama lehine bozulur. Plazmin enzimiyle fibrin fibrinolizise uğrar. Bu tabloya DIC denir. Sepsiste kötü prognoza işarettir<sup>24,25</sup>.

Enfeksiyona karşı oluşan bu aşırı enflamatuar yanıt antiinflamatuvar sitokinler ve mediatörler tarafından dengelenmeye çalışılır. Bunlar IL4, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  ve IL-1 reseptör antagonistleridir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış söz konusudur. Kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, prostanoidler ve trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelir. Septik hastalarda önemli bir sorun da lenfosit apoptozudur. İlginç olarak lenfosit apoptozisinde benzer artış yoğun bakımdaki septik olmayan hastalarda da görülür<sup>26</sup>. Septik hastalar genellikle lenfopeniktir. Ek olarak bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında da azalma görülür<sup>27</sup>.

Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T-hücre yanıtında azalma ve anergi görülür. İlk başta ortaya çıkan proinflamatuvar yanıtı karşı gelişen antiinflamatuvar yanıtıdır. Bu durum daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetmezliğinin gelişimine sebep olur<sup>28</sup>.

#### **4.6 Tanı yöntemleri**

Standart bir sepsis tanı yöntemi bulunmamaktadır. Hastanın klinik durumu, muayene bulguları ve semptomlarına bağlı istenecek laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Tam kan sayımı, biyokimya testleri, kan gazı analizi, pıhtılaşma testleri, idrar mikroskopisi, idrar, dışkı, balgam, yara, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, laktat, prokalsitonin gibi testler bulunmaktadır.

Sepsiste sıvı elektrolit bozuklukları sık olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen elektrolit bozukluğu hiponatremidir. Asit baz bozukluğunda ise en erken belirti olarak respiratuar alkaloz karşımıza çıkar. Respiratuar alkaloz durumuna metabolik asidozun eşlik ettiği durumlarda kan Ph'sı normal saptanabilir. Bu durumda kan bikarbonat düzeyi tanıda yardımcı olmaktadır.

Sepsiste tam kan sayımında lökositoz ( $>12000/\mu l$ ), lökopeni ( $<4000 \mu l$ ) veya %10'dan fazla immatür form lökosit bulunması tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Sepsiste salgılanan sitokinlerin etkisiyle kemik iliği uyarılır ve nötrofil ve öncülleri salınır. Nötrofil hakimiyeti görülür. Eş zamanlı olarak trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar gözlenir.

Akut faz reaktanları spesifite ve sensitiviteyi farklılık gösterse de sepsis tanısında kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları; CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, fibronektin, kompleman komponentleri, haptoglobulin, seruloplazmin, serum amyloid A(SAA), prealbumin, prokalsitonindir. CRP enfeksiyon, cerrahi, travma, tümör, doku nekrozu ve benzeri inflamatuvar durumlarda IL-6'nın etkisiyle karaciğerde sentezlenir. Kanda 4-6 saatte yükselir. Pik değerine 24-36. saatte ulaşılır, yarı ömrü 19 saattir. Prokalsitonin ise özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda monositler, hepatositler gibi değişik hücrelerde üretilir, 2-4 saatte yükselmeye başlar, 6-8 saatte pik değerine ulaşır. İyileşme başladığında hızla düşer. Prokalsitonin üretimi için en güçlü uyarıcı bakteri endotoksinidir. Viral enfeksiyonlar, onkolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve lokal enfeksiyonlarda artmaz.

Sepsiste en sık enfeksiyon kaynağı, akciğer kaynaklı enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Akciğer grafisi ve tam idrar tahlili tanıda kullanılan oldukça basit testlerdir. Karın içi abse, koleksiyon ya da safra yolları ile ilgili bir patoloji düşünüldüğünde ultrasonografi (USG) tercih edilir. Renal patolojiler, retroperiton kaynaklı enfeksiyonlarda ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) tanıda yardımcı olan tetkiklerdir<sup>29</sup>.

Etkenin tespiti için antibiyoterapi öncesi erken kültür alınması tanıda önemli yer tutar. Kan, idrar, dışkı, balgam, deri ve yumuşak doku kültürü alınmalıdır. Hastada kateter varlığında ise mutlaka kateter kültürü de eklenmelidir. Gereklik halinde daha invaziv olan serebrospinal, eklem, plevral, peritoneal sıvı kültürleri alınmalıdır.

## **4.7 Klinik Bulgular**

### **4.7.1 Kardiyovasküler Sistem**

Sepsiste birçok organ hasarının ana sebebi endotel hasarıdır. Salınan mediatörlerin etkisiyle direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla damar permeabilitesi bozulur. Nötrofil degranülasyonu esnasında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrevasyasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Endotel hasarı yaygınlaşınca organ perfüzyonu bozulur ve organ yetmezliği gelişir<sup>30,31</sup>.

Endotel hücreleri tarafından salınan, prostasiklin ve nitrik oksit sebebi ile yaygın vazodilatasyon ve buna bağlı gelişen hipotansiyon, sepsisli hastalardaki ciddi organ disfonksiyonlarının önemli bir nedenidir. Endotoksin ile uyarılmış vasküler endotel ve düz kastan indüklenen NO-sentaz salınımı ile birlikte tüm metabolik otheregülasyon bozulur, ayrıca merkezi sinir sisteminde otonomik kontrolü düzenleyen bölgelere lokalize olan bir hasar tetiklenir<sup>32</sup>.

Sepsiste hipotansiyonun bir diğer sebebi de antidiüretik hormon (ADH) salınımı ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı intravasküler ve ekstrevasküler alanlar arası sıvı dengesinin bozulmasıdır.

Endotel düzeyinde meydana gelen bu değişiklikler yaygın sistemik sonuçlar doğururken; mediyatörlerden bazıları miyokardı direkt deprese ederek ventriküler sistolik/diyastolik disfonksiyona sebep olur.



Özellikle öncesinde KKY, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) gibi kronik kardiyak hastalığı olanlarda erken dönemde şok tablosu görülebilir. Kapiller dolaşımın bozulmasıyla birlikte mikrosirkülasyon da bozulur. Oksijen transferinde bozulma meydana gelir<sup>33</sup>.

Sepsiste kalp ve ana damar yapıları kadar küçük damar yatakları da etkilenir. Fonksiyonel kapiller sayısında azalma sonucunda mikrosirkülasyonda yani bir başka deyişle oksijen transferinde bozulma meydana gelir

#### **4.7.2 Solunum Sistemi**

Sepsiste akciğer tutulumu sık olarak karşımıza çıkar ve prognozu olumsuz yönde etkiler. Klinik olarak karşımıza çıkan tablo oldukça değişkendir. Sadece takipne olarak karşımıza çıkabilirken, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu' na (Akut Respiratuvar Distres Sendromu-ARDS) kadar değişen bir klinik tablo ile bulgu verebilir. Soluk sayısında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve arter kan gazlarında oksijenasyonun bozulması sepsisin ilk belirtisi olabilir. Sepsis, pnömoniye sekonder gelişebileceği gibi bakteriyemi sonrasında da pnömoni olabilir.

Sepsiste, nötrofil aktivasyonu ile alveolokapiller membranın hasarı başlar. Akciğerlerde yaygın endotel hasarı, vasküler yatakta alveolokapiller membranda zedelenme ve geçirgenlik artışı, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemiye yol açan interstisyel ve alveolar pulmoner ödem oluşumuna sebep olur.

Endotel hasarının yanı sıra koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu da ARDS gelişimini tetikler. Sepsiste ARDS sıklığı %20-50 olarak tahmin edilmektedir. ARDS sıklıkla gram (-) bakteriyel sepsisli vakalarda görülmektedir. Sepsisteki alveoler kapiller geçirgenliğinin artışına bağlı akciğer ödemi ve DIC'in makro/mikrosirkülasyonu bozarak emboliye sebep olduğu ve bu durum da ARDS gelişimine yol açtığı kabul edilmektedir. Ayrıca kompleman aktivasyonu, endotoksin, PAF, NO, araziidonik asit metabolitleri de ARDS gelişimini tetikler<sup>9</sup>.

### 4.7.3 Renal Sistem

Sepsis hastalarında böbrek yetmezliği gelişimi mortaliteyi ciddi oranda artırmaktadır. Patofizyolojisi net olmamakla beraber akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimiyle ilgili birçok neden bulunmaktadır. Hipovolemi, hipotansiyon, hipoksi ve nefrotoksik ilaçlar akut tübüler nekroza bağlı ABY'nin sebebi olarak kabul edilmektedir<sup>34</sup>. En büyük etken ise sistemik hipovolemi ve hipotansiyona bağlı gelişen renal vazokonstrüksiyondur.

Sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı olsa da glomerüler hasara bağlı ABY de oluşabilir. Endotoksemi, piyojenik organ enfeksiyonu, bakteriyel endokardit gibi sebeplere bağlı glomerüler hasar ABY'ye neden olabilir. Erken dönemde yapılan renal replasman tedavisi (RRT) ile hastanın böbrek fonksiyonları düzeltilerek hastanın mortalite riski azaltılabilir. Yapılan farklı çalışmalarda RRT'ye başlama zamanı ve süresi ile ilgili kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır. Fakat RRT'nin mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>35</sup>.

### 4.7.4 Gastrointestinal Sistem

Sepsiste bağırsak perfüzyonu bozulur. Bu durum bakteri translokasyonuna sebep olur<sup>36</sup>. Bakteriyel translokasyon septik tablonun ağırlaşmasına sebep olur. Bağırsaktan portal sisteme geçen bakteri ve endotoksinler retiküloendotenyal sistemin ilk basamağı olan karaciğere ulaşırlar. Karaciğer fonksiyonları da bozulmuş olduğundan gastrointestinal sistemden kaynaklı bakteri ve endotoksinler uzaklaştırılamaz. Yeterli filtrasyon sağlanmadığı gibi uygun immün yanıt oluşamadığından, portal sistemden sistemik dolaşıma potansiyel enfeksiyon ajanlarının geçişine sebep olur. Sepsiste, gastrointestinal sistem hücrelerinde mukozal ödem, villüs atrofisinden hemorajiye kadar farklı düzeylerde histopatolojik değişimler oluşabilir. Sonuç olarak sepsisli hastalarda uygun beslenme stratejilerine rağmen gastrointestinal kanama ve yetersiz kalori alımına bağlı malnutrisyon bulguları görülebilir.

#### **4.7.5 Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi**

Sepsiste en sık görülen merkezi sinir sistemi bulgusu bilinç durumu değişikliği, ensefalopatidir. Oryantasyon kaybı, letarji, konfüzyon, bilinçte küntlük, ajitasyon şeklinde bulgu verebilir. Yaşlı hastalarda ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Ensefalopatinin sebebi sitokinlerin salınımıyla olan metabolizmadaki değişikliklerdir. Diğer birçok sistemde olduğu gibi merkezi sinir sisteminde de membran yapısı (kan-beyin bariyeri) fonksiyonlarını tam olarak yerine getiremez. Enflamatuvar hücre infiltrasyonları, sistemik dolaşıma salınan toksik mediyatörler kan beyin bariyerinin yapısını ve işlevini bozar. Serebral fonksiyonlar sepsisin iyileşme sürecinde düzelme göstermekle birlikte, ensefalopati varlığı prognozu olumsuz etkiler<sup>37</sup>.

Merkezi sinir sisteminde ensefalopati ile klinik veren sepsis, periferik sinir sisteminde myopati ve polinöropatiye neden olarak ventilatörden ayrılmada başarısızlık, yaygın halsizlik gibi durumlara sebep olabilir.

Uzun süren YBÜ tedavilerinde hastalara uygulanan sedoanaljezi, nöromuskuler bloker kullanımı ve steroid tedavisi klinik tablonun karışık hal almasına neden olabilir<sup>38</sup>.

#### **4.7.6 Adrenal Bezler**

Kritik hastalarda adrenal yetmezlik insidansı değişkenlik göstermektedir. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %30'unda adrenal yetmezlik görülürken, sepsis ve septik şokta bu oran %50-60 civarındadır. Adrenal yetmezlik sebebi anatomik hasar, toksik sitokinler nedeniyle adrenal hipoperfüzyon, disfonksiyon, tedavideki ilaçların steroid metabolizmasını hızlandırması, üretimini baskılaması ve hücre seviyesinde glukokortikoidlere verilen yanıtın azalmasıdır. Adrenal yetmezliğin en sık gözlenen bulgusu hipotansiyon ve hipoglisemidir.

Fakat sepsisli hastalarda hipoglisemi nadir görülür. Enfeksiyona verilen akut metabolik cevap glikojenoliz, glukoneogenez ve insülin direnci şeklinde olduğundan, hastalar genellikle hiperglisemiktir.

#### 4.7.7 Hematolojik Sistem

Sepsiste pıhtılaşma faktörlerinin kullanımı koagülasyon ve antikoagülasyon arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. Bu süreç fibrinolizisin önce aktivasyonu, sonra inhibisyonuyla birliktedir. Tromboz, prokoagülan ve antikoagülan güçler arasındaki dengesizliğin sonucudur. Pıhtılaşma mekanizması, ekstresek ve intrinsek yolla başlatılır. Sepsiste ekstresek yol, intrinsek yoldan daha fazla önem taşır. Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, sepsis sırasında pıhtılaşma sisteminin aktive olduğunu gösteren en önemli moleküldür.

Ekstresek koagülasyon yolu, hasarlı dokudan salınan doku faktörü tromboplastin ile aktive olur. Dolaşımdaki kanın doku faktörüne maruz kalması, pıhtılaşma aktivasyonunu tetikleyerek trombin oluşumuna ve fibrin birikimine neden olur.

İntrinsek koagülasyon yolu, kan içeriğinin trombosit kümesine veya subendotelyal yüzeye temas etmesiyle aktive olur. Daha sonra her iki yolla da aktive olan faktör X, protrombini trombine çevirir. Mikrovasküler geçirgenlikte değişiklik, önemli prognostik faktörler olan dissemine intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetmezliği ile birliktedir<sup>39,40</sup>.

Ekstresek yol koagülasyon kaskadını başlatır nihayetinde intrinsek yol da koagülasyon sürecine katılır<sup>41</sup>. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Fizyolojik olarak aşırı koagülasyon, antitrombin III (AT III), trombomodülin, Protein-C, Protein-S ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi bazı doğal antikoagülanlar ile önlenir. Normal şartlarda endotel yüzey proteinleri, trombomodülin ve endotel protein C reseptörü (EPCR) protein C'yi ve etkilerini aktive eder.

Sepsiste endotel hasarı neticesinde oluşan trombinin yanında trombomodülin ve EPCR fonksiyonu yetersiz hale gelir ve böylece antikoagülan sistem de bozulur. Yani koagülasyonun aktivasyonu yanında fibrinoliz sistemi de inhibe olur. Çünkü plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve trombince aktive edilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) gibi iki fibrinoliz inhibitörünün de seviyesi artar. Sepsisli hastalarda hem tüketimin artması, hem de yapıdaki azalmadan dolayı Protein C ve AT III seviyesi düşer. Böylece prokoagülan ve antikoagülan denge bozulur, prokoagülan aktivite hakim olur. Fibrin yapımında bir artış olurken ve yıkımında da bir azalma gerçekleşmektedir. Böylece küçük damarlarda fibrin tıkaçları oluşur. Doku perfüzyonu bozulur ve organ yetersizlikleri gelişir.

Antikoagülasyona olan etkisinin yanında aktive protein C (APC)'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Aktive protein C (APC) oluşuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptörü (EPCR)'nden ayrılır. Sonucunda faktör Va ve VIIa inaktive olurken koagülasyon kaskadı da bloke olur. APC, LPS'e makrofajların cevabını azaltarak, TNF- $\alpha$  ve IL-1 vb. sitokinlerin salınmasını da azaltır. APC aynı zamanda, sitokin yapımında çok önemli olan nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'nin nükleusa göçünü engelleyerek enflamasyonu da azaltır. Sepsiste Protein C seviyesi düşer, dolayısıyla enflamatuvar kontrol bozulur. Bu yüzden sepsis ve septik şokta APC önerildiği yayınlar vardır<sup>42,43</sup>. Günümüzde kullanılmamaktadır.

#### **4.8 Normal Koagülasyon**

Hemostaz yapı ve işlev bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ikiye ayrılır. Hemostaz olayı, travma, cerrahi girişim, damarın endotel döşemesini bozan hastalıklar, endotoksinlerin etkisi ve kanın endotel altı bağ dokusu ile temas etmesi durumlarında başlatılır<sup>44</sup>.

Birincil hemostaz hasar yerlerinde trombosit tıkaçının oluşmasıdır. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. İkincil hemostaz plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur.

Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri birincil hemostaz tıkaçının oluşmasını artırır.

İkincil hemostaz daha büyük damarlarda önem taşır, hasarı izleyen saatler ya da günler sonra kan kaybının önlenmesi sağlanır. Aktive olmuş trombositler plazmada pıhtılaşmayı hızlandırırlar, bunun sonucu ortaya çıkan trombin trombosit aktivasyonuna neden olur. Damar bütünlüğü bozulduğu zaman kan kaybının önlenmesi ancak güçlü bir pıhtı tıkaçının oluşumu ile önlenir. Ancak bu pıhtı yanıtı aynı zamanda dolaşımı da olumsuz etkilememelidir. Burada trombüs oluşumunu engellemek için antikoagülan yanıt devreye girer. Hemostatik sistem, trombositler, kan damarları, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolizden oluşan beş sistemin bütününden oluşur. Bu sistemlerin stimüle edici ve inhibitör etkileri bir denge içindedir. Pıhtılaşmada şu aşamalar sırayla gerçekleşir;

#### **4.8.1 Başlama dönemi**

Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü açığa çıkar. Doku faktörü hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Enflamasyon durumlarında da monositler ve endotel hücreleri tarafından açığa çıkarılır. Doku faktörü (DF), normalde dolaşımda bulunan faktör 7 (FVII) ile bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin aktive olmuş trombositlerin yüzeyine ulaşması etkin pıhtılaşmanın başlaması için gereklidir<sup>44</sup>.

Doku faktörü FVIIa enzimatik olarak FX'u aktive eder (Xa). Ancak bu DF-faktör VIIa bileşiği ve Xa, endotel hücrelerinden yapılan özgül bir inhibitör olan "doku faktörü yolu inhibitörü" (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) tarafından süratle inaktive edilir. Bu durumda, in vivo olarak DF-faktör VIIa bileşiğinin esas etkisi FXa'nın aktivasyonu (IXa) ile olmaktadır. FIXa, FVIIIa, kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte faktör X'u aktive eder (Xa). Bu FXa, TFPI ve antitrombin tarafından süratle inhibe edilir. Ancak hücre yüzeyinde kalan az miktarda FXa bu inhibisyondan korunur, aktive FV (Va), fosfolipid ve kalsiyum varlığında protrombini trombine çevirir (Şekil 1)<sup>45</sup>.

#### 4.8.2 Büyüme dönemi

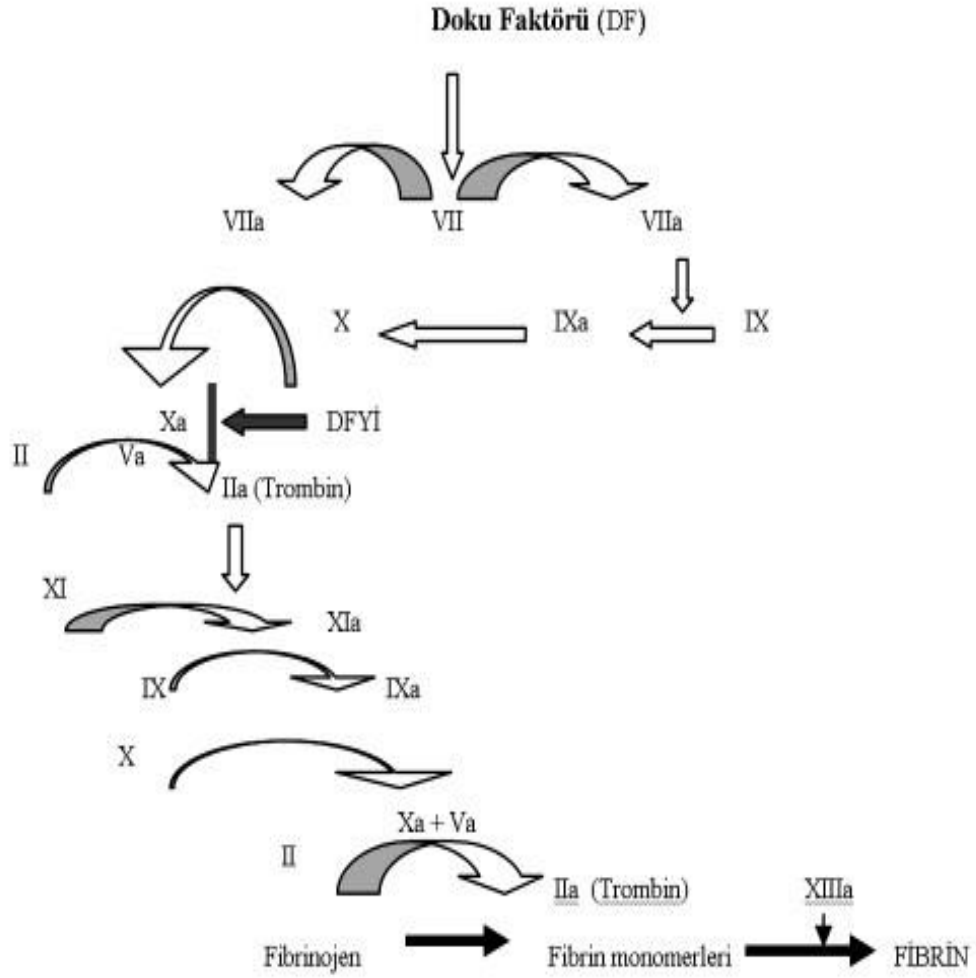
Hasara uğrayan bölgede trombositlerin aktive olarak DF ile etkileşime girer. Trombositlerin yapışmaları artar, ayrıca alfa granüllerinde bulunan FV'i de yüzeyine çıkarır. Trombin ayrıca FVIII'i de vWF'den ayırır ve aktive eder. Bu dönemde trombositler aktive olmuştur ve yüzeylerinde aktive FV ve FVIII bulunmaktadır<sup>45</sup>.

#### 4.8.3 Çoğalma dönemi

Artık trombositlerin yüzeyinde FX'u aktive edecek "tenaz" ve FII'yi aktive edecek protrombinaz bileşikleri kurulmuştur. Daha önce oluşmuş az miktarda trombin ile aktive olan FXI'in de sağladığı ek FIX oluşumu ile giderek artan tenaz bileşiği (FVIIIa/IXa) sayesinde FX aktive olur ve kofaktörü olan FV ile birlikte (protrombinaz) trombosit yüzeyinde fibrin pıhtısı oluşturacak trombin üretimini sağlarlar<sup>46</sup>.

Trombinin fibrinojene etkisi, fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B'nin ayrılması ve ortaya çıkan fibrin monomerlerinin kendiliğinden polimerize olması şeklindedir. Henüz solübl olan bu fibrin molekülü, faktör XIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlarla birbirine bağlanır ve solübl olmayan (katı) fibrin haline dönüşür<sup>46</sup>.

Serbest trombin antitrombin tarafından süratle nötralize edilir. Bu sayede trombin pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri aktive ettiği gibi, antikoagülan sistemini oluşturan trombomodulin ve protein C sistemini ve fibrinolitik sistemi plazmin aktive eder. Hemostazın son ürünü olan pıhtının erimesi plazmin tarafından sağlanır<sup>46</sup>.



**Şekil 1: Koagülasyon Kaskadı<sup>46</sup>**

T. Atamer, "www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk\_01.pdf."

#### 4.9 Koagülasyon Testleri

Koagülasyon testleri açıklanamayan kanama durumunda, kanama riski yüksek vakalarda ve antikoagülan, antiagregan tedavi alımı gibi durumlarda takip amacıyla kullanılır. Hastadan ve ailesinden alınan ayrıntılı öykü, klinik muayene bulguları hemostatik bozukluğun yeri ve takibi açısından ipucu sağlar ve yapılacak testleri yönlendirir<sup>47</sup>.



#### 4.9.1 Trombosit testleri

**Trombosit sayımı ve periferik yayma:** Tam kan sayımında trombositopeni trombosit sayısının  $150 \times 10^9/\mu\text{l-mm}^3$  altında olmasıdır. Düşük trombosit sayıları saptandığında periferik yayma ile doğrulanmalıdır. Parmaktan yapılan yaymada kümelerin varlığı veya yokluğu yanısıra, trombositlerin şekilleri ve yapısı da değerlendirilir. Glanzmann trombastenisinde trombosit sayısı normal sınırlardadır ancak küme görülmez. Bernard-Soulier sendromunda ise trombosit sayısı azalmıştır ve trombositlerde şekil bozuklukları mevcuttur. Psödotalrombositopeni düşünüldüğünde EDTA'lı tüpe alınmış kandan yapılan periferik yayma değerlendirilir; antikoagülanlı kanda küme saptanması tanıyı doğrular. Trombositlerin yanı sıra eritrosit ve granüositlerdeki bulgular da trombositleri etkileyen kalıtsal veya kazanılmış hastalıklara ait ipuçları verebilir<sup>47</sup>.

**Kanama zamanı:** Kanama öyküsü olan hastalarda 20. yy başlarından beri trombosit fonksiyonlarının ve operasyon öncesi hemostatik fonksiyonun değerlendirilmesinde rutin olarak kanama zamanı kullanılmıştır. Hemostatik fonksiyonu değerlendirmede yeterli değildir. Kanama zamanı ile cerrahi kanama riski arasında ilişki yoktur. Trombositlere ait bozuklukların yanı sıra, trombosit fonksiyonlarını etkileyen vWF ve fibrinojen gibi plazma proteinlerine ait bozukluklarda kanama zamanı uzar. Von Willebrand hastalığı (vWD) kanama zamanını uzatan en yaygın kalıtsal hastalıktır. Trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımında da kanama zamanı uzar<sup>47</sup>. Cilt ve damar yapısındaki bozukluklar da test sonucunu olumsuz etkiler. Test yapılış tekniği, trombosit sayısı, yakın zamanda kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenir. Bunun yanı sıra sonlanım noktası kesin değildir. İnvaziv bir test olması, kullanılabilirliğini ve tekrarlanabilirliğini kısıtlamaktadır<sup>47</sup>.

**Trombosit fonksiyon testleri:** Trombosit sayısı normal iken kanama zamanının uzun olması trombosit fonksiyonlarında bir problemi gösterir. Trombosit fonksiyon anormalliklerinin tanısında trombosit agregasyon çalışmaları kullanılır. Trombosit zengin plazmada veya tam kanda çalışılabilir. Kullanılan agonistler genellikle kollajen, ADP, epinefrin, araşidonik asit ve ristosetindir. Ristosetinle indüklenmiş agregasyon yanıtları hem vWD hem de Bernard-Soulier sendromunda bozuktur. Trombosit morfolojisinin yanısıra, ristosetin kofaktör aktivitesi de vWD'da bozuktur. Yine normal plazmanın hasta plazmasına ilavesi vWD'da agregasyon yanıtını düzeltirken, Bernard-Soulier sendromunda düzelme olmaz<sup>47</sup>.

#### 4.9.2 Koagülasyon testleri

Koagülasyon yolağında rol alan plazma proteinlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı kullanılır. Tanısal amaçlarla, plazma koagülasyon reaksiyonlarının in vitro olarak doku faktörü yolağı (ekstrinsik yolak) ve kontakt aktivasyon yolağı (intrinsik yolak) şeklinde ayrılması kullanışlıdır ancak bu yolaklar in vivo ortamda ayrı değildir ve intrinsik yolak fizyolojik koagülasyon mekanizmalarında aktif rol oynamamaktadır<sup>47</sup>.

**Protrombin zamanı (PTZ/INR):** En önemli kullanım alanları intrinsik ve ortak yolakta yer alan FII, FVII, FX, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanması ve K vitamini antagonisti (coumadin) tedavisinin takibidir. Kullanılan kitler FVII eksikliğine daha hassastır. FII üzerinden etkiyen heparinin teorik olarak PTZ'yi uzatması beklenir. Ancak bunu engellemek için heparini nötralize eden (örneğin Polybrene) maddeler kite ilave edilir (2µ/ml'ye kadar olan heparin nötralize edilebilir). Faktör eksikliğine, bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DIC), koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PTZ uzamış olabilir<sup>47</sup>.

**Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):** İntrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemede kullanılır. Bu yollardaki faktörlerin eksiklikleri veya onlara karşı gelişmiş antikor varlığında uzamış bulunur. DIC, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi veya örneğe heparin karışması aPTT'yi uzatan diğer nedenlerdir. Faktör seviyesinin yaklaşık olarak normalin %30-50'sine düşmesi aPTT seviyelerini uzatmaktadır. Uzamış PTZ veya aPTT varlığında örnek normal plazmayla 1:1 oranında karıştırılarak uzamanın faktör eksikliğine mi yoksa inhibitör varlığına mı bağlı olduğu saptanmalıdır. %50 faktör seviyesi varlığında testler normal sonuçlar verir. Karışım sonrası 2 farklı sonuç elde edilir. Testlerdeki uzama ya tamamen düzelir ya da düzelme olmaz veya hafif bir düzelme olur. Faktör eksikliği durumunda bozukluk düzelirken, inhibitör varlığında düzelme görülmez. İnhibitörler 3 türde olabilir: (1) ilaçlar (heparin veya direk trombin inhibitörleri) (2) spesifik faktörlere karşı gelişmiş antikorlar (FVIII veya FV inhibitörleri gibi) (3) nonspesifik antikorlar (lupus antikoagülanlar gibi). Karışım sonuçlarını yorumlarken akılda tutulması gereken bazı noktalar vardır. Birincisi, düşük titredeki, zayıf reaksiyon veren, testlerde hafif uzamaya neden olan antikor varlığında 1:1 karıştırma işlemi sonuç vermeyebilir. İkincisi, özellikle ciddi FVIII eksikliği durumunda görülen bazı antikorlar yavaş olarak reaksiyon verirler, karışımın 1- 2 saatlik inkübasyon sonrası çalışılması ile saptanabilirler. Buna karşın fosfolipidlere karşı gelişen antikorlar hemen reaksiyon verirler<sup>47</sup>.

**Fibrinojen:** Günümüzde kullanılan fibrinojen ölçümleri seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesine dayanan fonksiyonel testlerdir (Clauss yöntemi). Fibrin polimerizasyonunu engelleyen fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) gibi maddeler varlığında veya fibrinolitik tedavi alan hastalarda fibrinojen değeri olduğundan düşük bulunabilir. Ayrıca fibrinojen immünolojik olarak da ölçülebilir. Ancak immünolojik yöntemde ortamda olan FDP de ölçüleceği için kullanışlı değildir<sup>47</sup>.

**Trombin zamanı:** Seyreltilmemiş plazmaya fazla miktarda trombin eklenmesiyle trombin zamanı ölçülür. Trombin zamanındaki uzamanın en yaygın sebebi örnekte heparin varlığıdır. Plazmanın protamin gibi heparini nötralize eden bir ajanla muamele edildikten sonra çalışılması ile, uzamanın heparine bağlı olup olmadığı gösterilebilir. Yine reptilase zamanı ölçmek de heparin etkisini dışlamakta kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler hafif bir uzamaya neden olur. Hipofibrinojenemi (DİC veya konjenital), disfibrinojenemi, FDP varlığı, trombin antikorları varlığında, monoklonal gamapatiler ve amiloidozda da trombin zamanı uzamış bulunabilir. Buna karşın, hiperfibrinojeneminin de trombin zamanında uzamaya neden olabileceği bildirilmiştir<sup>47</sup>.

#### **4.10 Tromboelastografi**

Tromboelastografi (TEG) Hartert tarafından 1948'de geliştirilmiştir. Standart laboratuvar testlerine alternatif olarak 1970-80'lerde koagülasyon laboratuvarlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Peroperatif koagülasyon durumunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>48</sup>.

Klasik tromboelastografin çalışma prensibi, hareket eden bir küvet içerisine yerleştirilen kanın fizyolojik olmayan bir yüzey ile temasına bağlı aktive olan koagülasyonunun oluşturduğu elastisite değişikliğinin bir sensör aracılığı ile tespit edilmesine dayanır.

Klasik TEG 30-60 dk gibi uzun bir sürede sonuç verir, potansiyel hemostaz bozukluklarını ayırt edemez, genel bir değerlendirme sağlar ve heparinize hastalarda iyi yanıt vermez. Akut ve ciddi kanama durumlarında hasta sonuçları hiçbir zaman izole koagülasyon bozukluklarında olduğu gibi spesifik sonuçlar göstermez. Hemostatik bozukluğun ayırıcı tanısına yönelik daha spesifik bir tedavi yapılacağı düşüncesiyle modifiye edilmiş TEG yöntemleri geliştirilmiştir.

Bu amaçla, aktivator veya inhibitörlerin eklenmesi ile ayırıcı tanıda heparin etkisini (heparinaz eklenmesi ile), pıhtı güçlenmesinde platelet ve fibrinojen katkısını (ReoPro eklenmesi ile), ve hiperfibrinolizin tanısını (aprotinin eklenmesi ile) değerlendirmek mümkün olmuştur. Aynı zamanda klasik TEG çalışma süresine göre daha kısa sonuç vermektedir<sup>49</sup>.

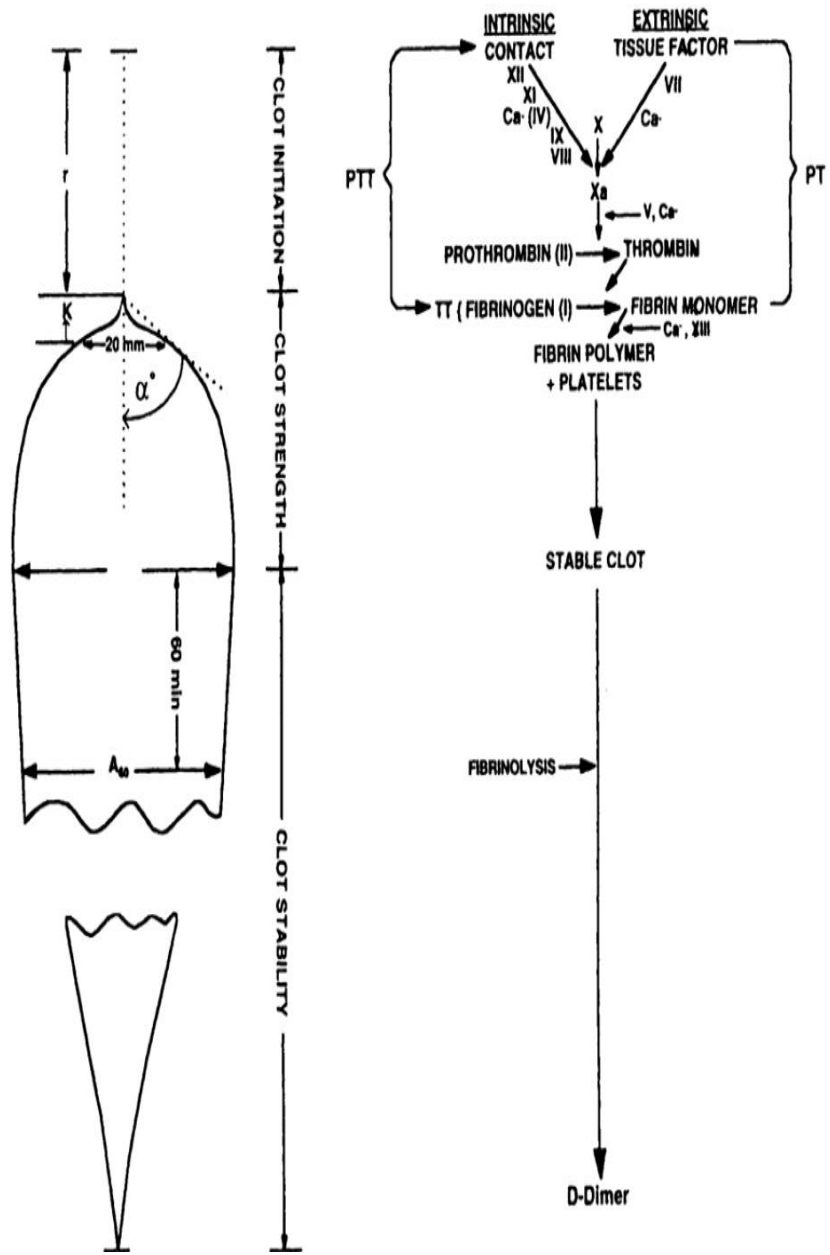
Rotasyon tromboelastografi (ROTEG®) pıhtılaşma bozukluklarının lokalizasyonunda ayırıcı tanı sağlayan bir yöntemdir. Temel çalışma prensibi ise, sabit bir kuvvet içerisindeki kanın pıhtılaşma veya lizisine bağlı olarak oluşturduğu tork değişikliğinin kuvvet içindeki rotasyon gösteren bir aks ve buna bağlı sensör tarafından algılanmasına dayanır. ROTEG® ile değerlendirilen parametreler Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2: ROTEG ile değerlendirilen parametreler**

Test	Prensip	Tanısal bilgi
EXTEG	Doku faktörü ile aktivasyon	Tarama testi: Platelet fonksiyonu ve plazmatik koagülasyon, fibrin polimerasyon, heparine hassas değil
INTEG	İntrinsik koagülasyon aktivatörü ile aktivasyon	Tarama testi: platelet fonksiyonu, plazmatik koagülasyon, fibrin polimerizasyon, heparine hassas
APTEG	Aprotinin varlığında doku faktörü aktivasyonu	Hiperfibrinoliz: EXTEG ile kullanılır. APTEG’in kısmi veya tam olarak normale dönmesi devam eden hiperfibrinolizi işaret eder.
HEPTEG	Heparinaz varlığında intrinsik aktivasyon	Heparinin teyit edilmesi, INTEG ile kullanılır.
FIBTEG	GP IIb/IIIa inhibitör varlığında doku faktörü aktivasyonu	Fibrinojen/Plt ayırımı, fibrin polimerizasyon bozuklukları
ECATEG	Ekarin aktivasyonu	Hirudin veya diğer trombin inhibitör tayini

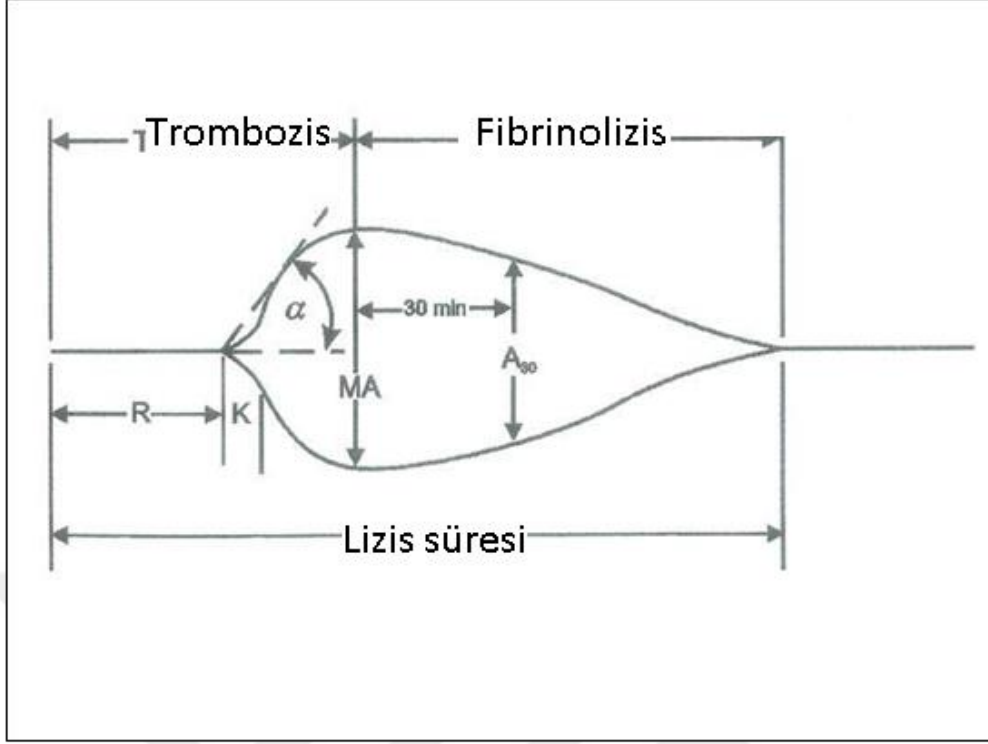
INTEG, genel tarama amacı ile, tedavi izleminde ve HEPTEG ile birlikte kullanılır. Ciddi intrinsik koagülasyon faktörleri eksikliklerini; heparin, LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanları; platelet fonksiyon defektlerini ve hiperfibrinolizi işaret eder. Von Willebrand faktör ve/veya koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerine; aspirin, tiklopidin, klopidogrel veya GP Ib defektine bağlı gelişen hafif platelet fonksiyon defektlerine karşı hassas değildir.

EXTEG de, yine genel tarama amacı ile, tedavinin izleminde ve FIBTEG veya APTEG ile birlikte kullanılır. Ciddi ekstrinsik koagülasyon faktör eksikliklerini; yüksek konsantrasyonda heparin, LMWH, hirudin ve diğer antikoagulanları; platelet fonksiyon defektlerini ve hiperfibrinolizi işaret eder. Koagülasyon faktörlerinin hafif eksikliklerine (ör. kumadine bağlı gelişen INR 2.5 sınırları) karşı hassas değildir.



Şekil 2: Koagülasyon yolları ve TEG ilişkisi<sup>50</sup>

<http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/TEG%202014.pdf>



**Şekil 3. Hemostaz kinetiğinin TEG ile değerlendirilmesi<sup>50</sup>**

<http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/TEG%202014.pdf>

R = İlk pıhtı başlangıcı: Kanın TEG içine yerleştirilmesinden ilk fibrin oluşumu gözlenene kadar geçen süreyi ölçer.

$\alpha$  = Alfa açısı: Fibrin oluşumunun hızını (kinetiğini) ölçer. Pıhtının kuvvetlenme süresini işaret eder.

K = Pıhtı oluşum zamanı: Belli bir kuvvette pıhtı oluşması için geçen süre.

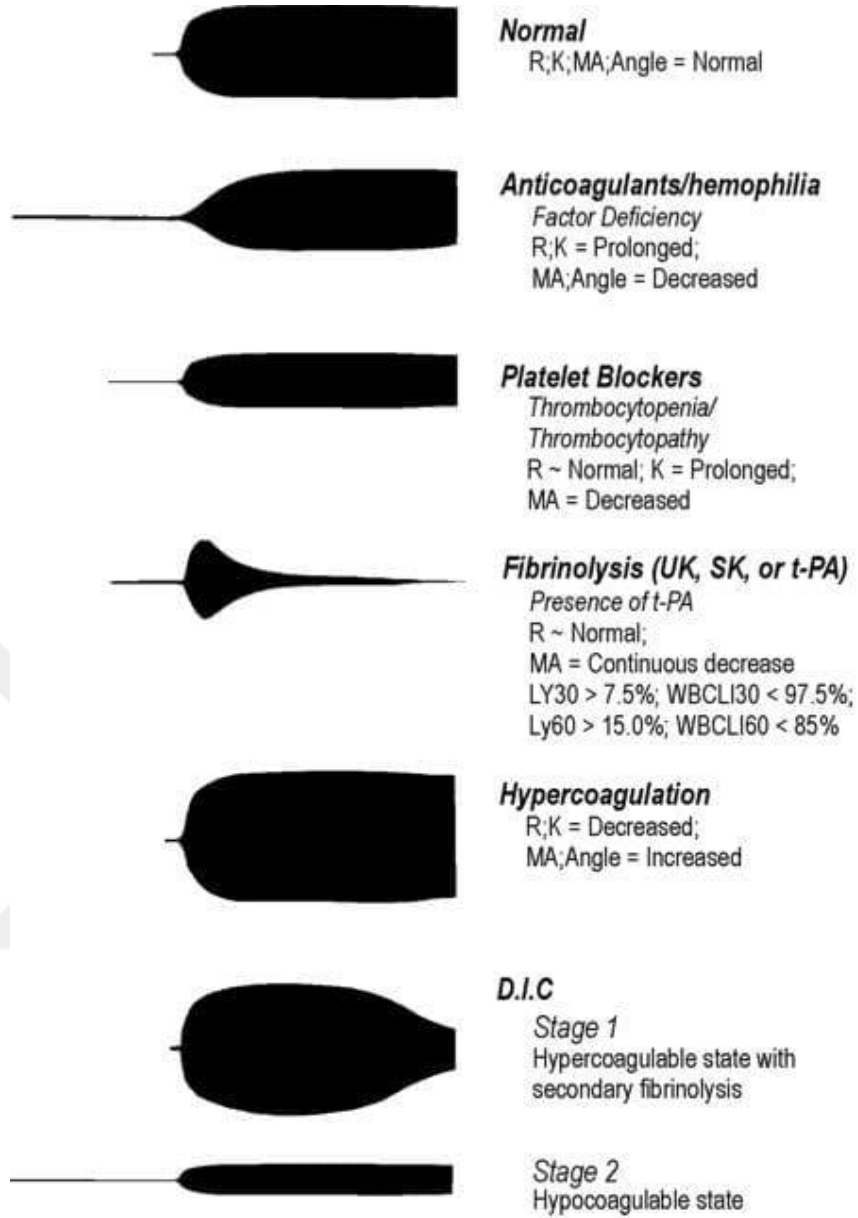
MA = Maksimum amplitüd: Fibrinin maksimum dinamik özelliklerinin ve plateletlerin GPIIb/IIIa aracılığı ile bağlanmasının direkt fonksiyonudur; fibrin pıhtının en son kuvvetini yansıtır.

LY30 = Maksimum amplitüd'den 30 dakika sonra amplitüdeki azalma hızını ölçer. Bu ölçüm pıhtının stabilitesini işaret eder.



Tromboelastografinin kullanım alanları karaciğer transplantasyonu, kardiyovasküler cerrahi, kalp destek sistemleri, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA), travma, obstetrik cerrahi, yoğun bakım ve ortopedik cerrahi olarak sayılabilir. TEG ölçümü ile koagülasyon basamaklarının ilişkisi Şekil 2’de gösterilmiştir.

Sağlıklı bir hastada izlenen normal hemostaz sürecinin kinetiği TEG ölçümüne standart bir şekil olarak yansımaktadır (Şekil 3). Bu standart şekil, değişik koagülasyon bozuklukları varlığında farklılık göstermektedir. Normal TEG şeklinin değişiklik gösterdiği nokta hemostaz sürecinin hangi basamağında bozukluk olduğunu işaret etmektedir (Şekil 4). Ancak, birden çok faktörün etkisine bağlı olarak gelişen koagülopati durumlarında bu şeklin yorumu ve tanı koymak zorlaşabilmektedir.



**Şekil 4: Anormal TEG izlemlerinin kalitatif değerlendirilmesi<sup>51</sup>.**

<https://pdfs.semanticscholar.org/93ff/83ac4fda505683b0dbf54c2358ef0e68e1ab.pdf>

#### 4.11 Sepsiste Tedavi Algoritmaları

Sepsis kılavuzları 2004 yılından bu yana dört yılda bir yenilenmektedir. Dördüncü kez 2016 yılında yayınlanan kılavuz sonrası iki yıl geçmesine rağmen 2018 yılında yeni bir güncelleme Critical Care Medicine ve Intensive Care Medicine dergilerinde eş zamanlı olarak yayınlanmıştır.

Sepsis demeti 2004 yılından beri yayınlanan rehberlerin temel uygulaması olmuştur. Bu tedavi planı yeni sepsis rehberleri ve gerektiğinde güncellemeler yapılarak revize edilmiştir. İlk 3 saat içinde gerekli sıvı resusitasyonu hedefleri belirlenmiş olup, ilk bir saat içinde antibiyotik başlanması 2016 yılındaki kılavuzlarda önerilmiştir. 2018 yılında yapılan son güncellemeyle sepsisin acil bir durum olduğu ve gerekli tüm tedavilerin ilk bir saat içinde başlaması gerektiği vurgulanmıştır. Bu karmaşık ve kritik hastalar için önemli nokta, ayrıltılı değerlendirmenin hemen yapılması ve tedaviye yanıtın sürekli olarak değerlendirilmesidir. Buna göre acil servis ve diğer servislerde sepsis tanısı konulduktan sonra ilk bir saat içinde kan kültürleri ve laktat düzeyi için kan örnekleri alınmalı ve hipotansiyon varlığında, 30 ml/kg sıvı resusitasyonu yapılmalı, uygun antibiyotik seçimiyle eş zamanlı olarak vazopressor tedavileri başlanmalıdır<sup>52</sup>.

Yapılan güncellemelerle 2018 yılında kılavuza ek olarak resüsitasyona başlanması için hedef süre bir saate indirilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: 2018 Sepsis sağkalım kampanyasının sepsis tedavi demeti güncellemesi<sup>53</sup>**

<b>Sepsis Sağkalım Kampanyası İlk 1 saat Paketi</b>	
<b>İlk 1 saatte yapılması gerekenler</b>	<b>Öneri Gücü ve Kanıt Düzeyi.</b>
Laktat düzeyini ölç.	Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi.
İlk laktat >2mmol/L ise tekrar ölç.	
Antibiyotik vermeden önce kan kültürlerini al.	Bildirilen en iyi uygulama.
Geniş spektrumlu antibiyotik ver.	Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi.
Hipotansiyon veya laktat düzeyi >4mmol/L için hızlıca 30mL/kg kristalloid başla.	Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi.
Hasta sıvı resüsitasyonu süresince veya resüsitasyon sonrasında hipotansif ise 65mmHg OAKB değerine ulaşmak amacıyla vazopressör ver.	Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi.
“0. Dakika” veya “başvuru zamanı acil serviste triyajın yapıldığı zaman veya başka bir yerden sevk ediliyorsa sepsis veya septik şokun tüm bileşenlerinin ortaya konduğu en erken an olarak tanımlanmıştır.	

OAKB: Ortalama arter kan basıncı “Türk Yoğun Bakım Derneği.” [Online]. Available: <https://www.yogunbakim.org.tr/haberler/2433/sepsis-sagkalim-kampanyasi-sepsis-tedavi-demeti--2018-guncellemesi->. [Accessed: 02-Dec-2019].

**Laktat seviyesinin ölçümü:** Serum laktat seviyesi doku perfüzyonunun dolaylı göstergesidir. Laktat artışı; doku hipoksisi, aşırı beta-adrenerjik uyarının arttırdığı hızlanmış aerobik glikoliz sonucu oluşmaktadır. Laktat kılavuzlu resüsitasyon ile mortalitede önemli azalmanın gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. İlk bakılan laktat >2 mmol/L ise, 2-4 saat içerisinde tekrar ölçülüp başlanmış olan resüsitasyon buna göre yönlendirilmelidir. Hedef laktatın normal düzeye inmesi olmalıdır<sup>52</sup>.

**Antibiyotik öncesi kan kültürünün alınması:** Uygun antibiyotik kullanımından hemen sonra dakikalar içinde kültürler sterilize olabilirler. Bu yüzden patojenleri saptama şansını arttırmak için kültürler antibiyotik verilmeden önce alınmalıdır. Aerobik ve anaerobik olmak üzere en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü alınması için uygun antibiyotiğin başlanması geciktirilmemelidir<sup>52</sup>.

**Geniş spektrumlu antibiyotik başlanması:** Sepsis veya septik şok düşünülen hastalarda tüm olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Kültür sonuçları neticesinde, patojen belirlenip duyarlılığı gösterildiğinde ve/veya klinik düzelme sağlandığında antimikrobiyal tedavinin daraltılması, hastada enfeksiyon olmadığına karar verildiğinde antimikrobiyal tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Şüpheli enfeksiyon söz konusu ise erken antibiyotik başlanması ve yönlendirilmesi kaliteli sepsis yönetiminin en önemli özelliğidir<sup>52</sup>.

**Intravenöz sıvı tedavisi:** Doku hipoperfüzyonu ve septik şokun tedavisi için erken etkin sıvı replasmanı yapılması çok önemlidir. Sepsis ve/veya hipotansiyon ve artmış laktat saptandığında hemen sıvı resüsitasyonuna başlanması ve 1 saatte tamamlanması önerilmektedir. Kılavuzlara göre 30 mL/kg intravenöz kristalloid kullanılmalıdır. Kolloidler kristalloidlere göre ek bir fayda sağlamamaktadır. Albüminin getirdiği ek maliyet nedeni ile öncelikli olarak kristalloidler ile sıvı resüsitasyonu önerilmektedir. Yoğun bakım olgularında pozitif sıvı dengesinin zararlı olabileceğine yönelik çalışmalar nedeniyle, başlangıç resüsitasyonu sonrasındaki sıvı tedavisi, hastanın sıvı yanıtınlığı tekrarlayan ölçümlerle sürekli değerlendirilerek planlanmalıdır<sup>52</sup>.

**Vazopressör uygulanması:** Resüsitasyonun önemli noktası, vital organ perfüzyonlarının hızla düzeltilmesidir. Eğer başlangıç sıvı replasmanı ile arter kan basıncı düzeltilememiş ise, ortalama arter kan basıncı (OAKB) 65 mmHg hedefini sağlamak için ilk 1 saatte vazopressör başlanması önerilmektedir<sup>52</sup>.

## 5 MATERİYAL VE METOD

Çalışmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle takip edilen hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Gözlemsel bir korelasyon çalışması olarak yapıldı. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığının 03.12.2019 tarih 1033 nolu etik kurul onayı ile yapılmıştır.

### 5.1 Hastaların seçimi

“European Intensive Care Medicine” ve “Critical Care Medicine” dernekleri tarafından Ocak 2017’de yayımlanan yeni tanı kriterlerine göre sepsis, şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği bulgularının olması olarak tarif edilmiştir. Bu organ işlev bozukluğu 'Sepsis Related Organ Failure Assessment' (SOFA) skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir. Bu kriterlere göre son bir yıl içinde sepsis tanısı almış hastalardan 18 yaş üzerinde olan ve yoğun bakım süresi 48 saati aşmış olan 40 hasta çalışma grubuna alındı. Öncesinde bilinen kronik karaciğer hastalığı, hematolojik hastalık, immunsupresif tedavi alımı, antikoagülan kullanımı, renal replasman tedavisi almayı gerektirecek böbrek yetmezliği ve gebe olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatte hastaların hesaplanan APACHE II skorları ve beklenen mortalite oranları kayıt altına alındı.

### 5.2 Hastaların izlemi

Kliniğimizde sepsis tanısı alan tüm hastalar arter ve santral venöz basınç monitorizasyonu ile izlendi. Hastaların hemodinamik takibi ve tedavisinde yoğun bakım ünitemizde kullanılan standart protokoller kullanıldı<sup>53</sup>. Tüm hastalarda tromboproflaksi, kritik hastalara yönelik ‘American College of Chest Physicians’ kılavuzu ilkelerine uygun olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) tedavisine ek olarak kompresyon çorapları veya aralıklı pnömatik kompresyon cihazları ile sağlandı. Demografik veriler, enfeksiyon kaynağı ve yoğun bakımda kalış süresi kaydedildi. SOFA skoru, çalışmaya alındıktan ve yoğun bakım ünitesine alındıktan sonraki ilk 3 gün içinde günlük olarak değerlendirildi.

### 5.3 Örneklerin toplanması

Hastaların yatışının 0, 3, 5, 7, 14. günleri ve taburculuk ya da eksitus olması durumunda alınan son kan örneklerinin sonuçları incelendi. Bu kan örneklerinden çalışılan tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, ddimer, CRP, prokalsitonin değerleri kayıt altına alındı. Eş zamanlı günlerde hastaların bakılan TEG parametreleri incelendi.

Hastalardan alınan kan örnekleri ilgili kan tüpleriyle laboratuara gönderilip çalışılmaktadır. TEG cihazında çalışılacak kan ise kaolinli tüplere konularak eş zamanlı olarak cihaz çalıştırıldıktan sonra, TEG tarafından ölçümün başlatılabileceği uyarısının ardından, “cup” ve “pin pro” olarak adlandırılan aparatları üretici firmanın tariflediği yerlere yerleştirilerek cihaz tamamen kullanıma hazır duruma getirilmektedir. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmak istenen parametreye uygun reaktif, daha önceden hastalardan alınıp kaolinli tüplere konulan kan örneklerinden otomatik pipet yardımı ile alınan kan, reaktiflerin aktarıldığı “cup” denilen haznelere boşaltıldı. Cihazın yaptığı ölçüm sonuçları bilgisayar ortamına kaydedildi. Çalışma verileri hastanın protokol numaraları ve isimleriyle kayıt altına alındı.

### 5.4 İstatiksel metot

Verilerin istatiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum -maxium) olarak özetlendi.

Korelasyon değerlendirilirken değişkenler normal dağılıma uygunluk gösteriyorsa Pearson, normal dağılıma uygunluk göstermiyorsa Spearman ölçeği kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında independent sample t-test kullanıldı.

Tüm istatistiksel incelemelerde “ $p<0.05$ ” bulunduğunda sonuç anlamlı, “ $p<0.001$ ” bulunduğunda ise sonuç ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

## 6 BULGULAR

İstanbul Medipol Üniversitesi genel yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle yatan hastaların rutin laboratuvar parametreleri ve eş zamanlı alınan kan örneklerinden çalışılan tromboelastogram parametrelerinin karşılaştırılması yapıldı.

### 6.1 Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $57.62 \pm 16.01$  (24 -86), cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise 28'i (%70) erkek hastaydı. Kadın hasta sayısı 12 (%30) idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri  $26.05 \pm 4.74$  (15-39)  $\text{kg}/\text{cm}^2$  'idi (Tablo4).

Hastaların yatışının ilk saatinde SOFA skorunu hesapladı. Ortalama skor  $12.30 \pm 2.04$  (7-17) olarak bulundu. Yatışının üzerinden 24 saat geçen hasta gruplarında APACHE II skoru hesaplandı. Ortalama APACHE II skoru  $24.10 \pm 7.29$  (8-41) olarak bulundu. Hastaların beklenen mortalite oranını  $\%49.88 \pm 21.00$  (9-92) olarak tespit edildi. Hastalar yoğun bakım yatışının ortalama  $10.60 \pm 25.61$  (1-150) gününde sepsis tanısı ile çalışma grubuna dahil edildi (Tablo4).

Hastaların yatış sürecinde ortalama  $20.72 \pm 32.13$  (1-180) gün mekanik ventilatör desteğiyle takip edildi. Yatış süreleri ortalama  $29.41 \pm 40.23$  (3-180) gündü (Tablo4).

Hasta grupları incelendiğinde en sık eşlik eden hastalık koroner arter hastalığıydı (8 hasta %20). Diğer sebepler arasında; gastrointestinal maligniteler, meme kanseri, akciğer kanseri, diyabet, hipertansiyon, adrenal yetmezlik, hipotiroidi, santral sinir sistemi kaynaklı maligniteler yer almaktaydı.



**Tablo 4: Demografik veriler**

Demografik veriler	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (min-max)
Yaş (Yıl)	57,62 $\pm$ 16,01 (24 - 86)
Boy (cm)	168,98 $\pm$ 7,89 (155 - 188)
Kilo (kg)	75,40 $\pm$ 14,58 (45 - 110)
BMI	26,05 $\pm$ 4,74 (15 - 39)
YBÜ kaçınıcı gün	10,60 $\pm$ 25,61 (1 - 150)
APACHE II	24,10 $\pm$ 7,29 (8 - 41)
Beklenen mortalite oranı	49,88 $\pm$ 21,00 (9 - 92)
SOFA skoru	12,30 $\pm$ 2,04 (7 - 17)
YBÜ kalış süresi (Gün)	22,82 $\pm$ 32,16 (3 - 180)
MV süresi (Gün)	20,72 $\pm$ 32,13 (1 - 180)
Hastane yatış süresi (Gün)	29,41 $\pm$ 40,23 (3 - 180)

**YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; MV: Mekanik ventilasyon; BMI: Body mass index**

Hastaların yoğun bakıma geliş yerleri Tablo 5'te görüldüğü gibi en sık hastanemiz yataklı servisleriydi. Diğer hastalar acil servisten, dış kurum yoğun bakım ünitelerinden ve cerrahi sonrası ameliyathane ünitesinden devralındı. Hastaların 12 (%30)'sinde geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu.

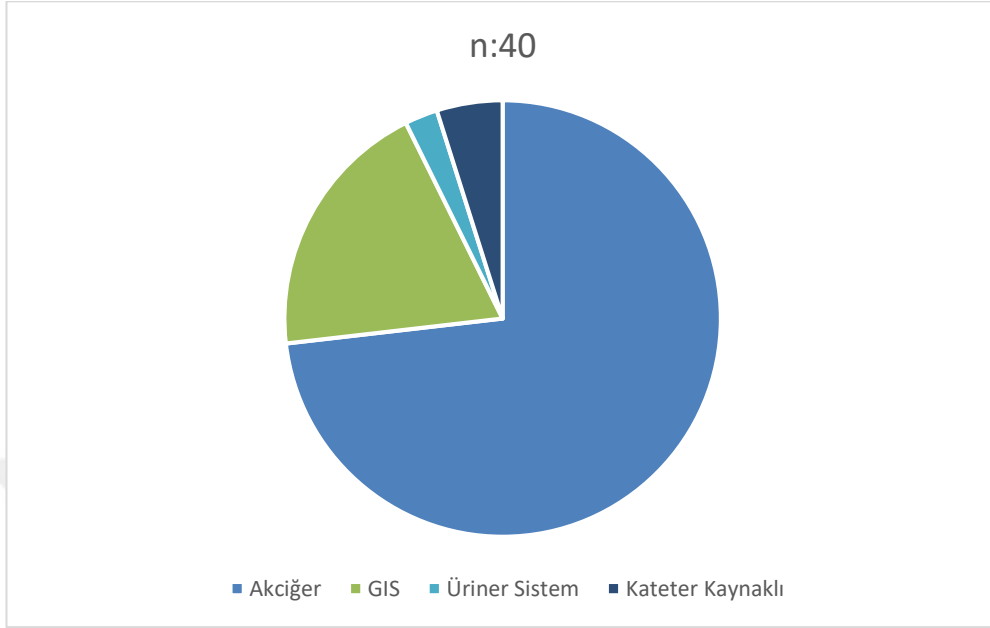
**Tablo 5: Demografik veriler 2**

	Değişkenler	Frekans	%
Geliş Yeri	Cinsiyet (K/E)	12/28	30/70
	Acil servis	5	12,5
	YBÜ	8	20
	Servis	21	52,5
	Postop	6	15
	Vasopressor gereksinimi (V/Y)	38/2	95/5
	Cerrahi Öyküsü (V/Y)	12/28	30/70

K/E : Kadın/Erkek, YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi, V/Y: var/yok

Sepsis tanısı alan hastaların 38'i (%95) tanı aldığıda veya takibinde gelişen septik şok tablosu nedeniyle vasopressör destek tedavisi alıyordu.

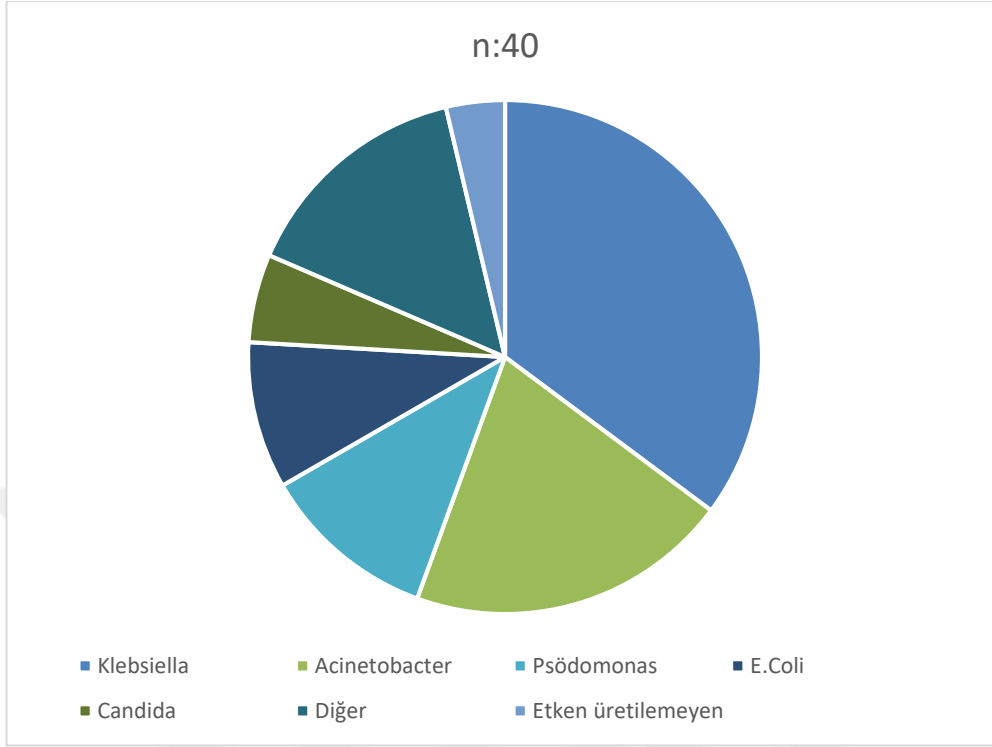
Çalışmamızdaki hastaların enfeksiyon odakları ve etkenler incelendi. Hastaların 31'inde (%75) sepsis odağı solunum sistemi kaynaklıydı. Solunum sistemi kaynaklı enfeksiyon düşünülen hasta gruplarından bronkoalvoler lavaj, trakeal aspirat ya da plevral sıvı örnekleme alındı. Kültür sonuçları pozitif saptandı. İkinci sıklıkta, 9 (%22,5) hastada gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlar gözlemlendi. Bunlar da kültür sonucu ile doğrulandı. Diğer nedenler ise Şekil 5'te gösterildiği gibi üriner sistem ve kateter kaynaklı enfeksiyonlardı. İki hastada ise tanı ve takip sürecinde etken saptanmadı.



### Şekil 5: Sepsis odağı

GIS: Gastrointestinal sistem

Kültür sonuçlarına göre en sık gözlenen etken klebsiella'ydı (19 (%47.5)). İkinci sıklıkta ise acinetobacter bulundu. (11 (%27.5)) (Şekil 6).



**Şekil 6: Etken mikroorganizmaların dağılımı**

E. coli: Escherichia coli

Çalışma takip ettiğimiz hastaların 13'ü (%32.5) servise taburcu edildi, 7 (%17,5) hastanın takibi halen devam etmekte, 20 (%50) hasta ise eksitus ile sonuçlandı (Tablo 6).

**Tablo 6: Hastaların Prognuzu**

	Frekans	%
Servise taburculuk	13	32,5
Yatışı devam	7	17,5
Eksitus	20	50

Hastaların 0, 3, 5, 7 ve 14. gün alınan TEG sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma (min-max) değerleri kaydedilip Pearson ölçeğiyle korelasyon analizi yapıldı. (Şekil 7). İlk gün ve son gün bakılan R zamanı, K zamanı ve alfa açısındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7). ( $p < 0.05$ )

**Tablo 7: TEG parametreleri ilk ve son gün karşılaştırılması (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma)**

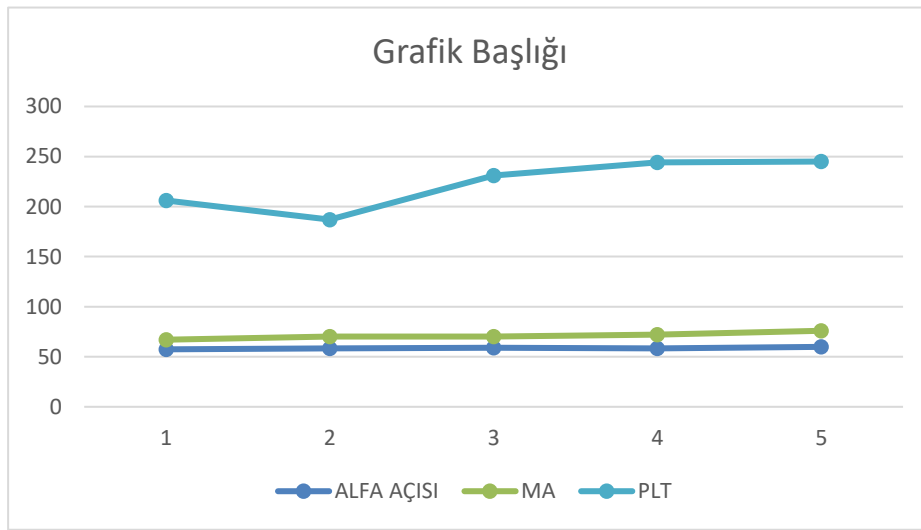
	İlk gün	Son gün	p değeri
R zamanı (min-max)	7,69 $\pm$ 5,61 (0,40 -22,5)	7,56 $\pm$ 4,41 (3,2-18,80)	0,01*
K zamanı (min-max)	3,21 $\pm$ 3,27 (0,9-15)	2,72 $\pm$ 1,71 (1-10)	0,007*
Alfa açısı (min-max)	57,42 $\pm$ 16,90 (18-77)	59,36 $\pm$ 14,42 (21-78)	0,001*
Maksimum Amplitude (min-max)	67,06 $\pm$ 13,45 (42-86)	70,44 $\pm$ 9,58 (47-86)	0,000

\*  $p < 0,001$  istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptanmış

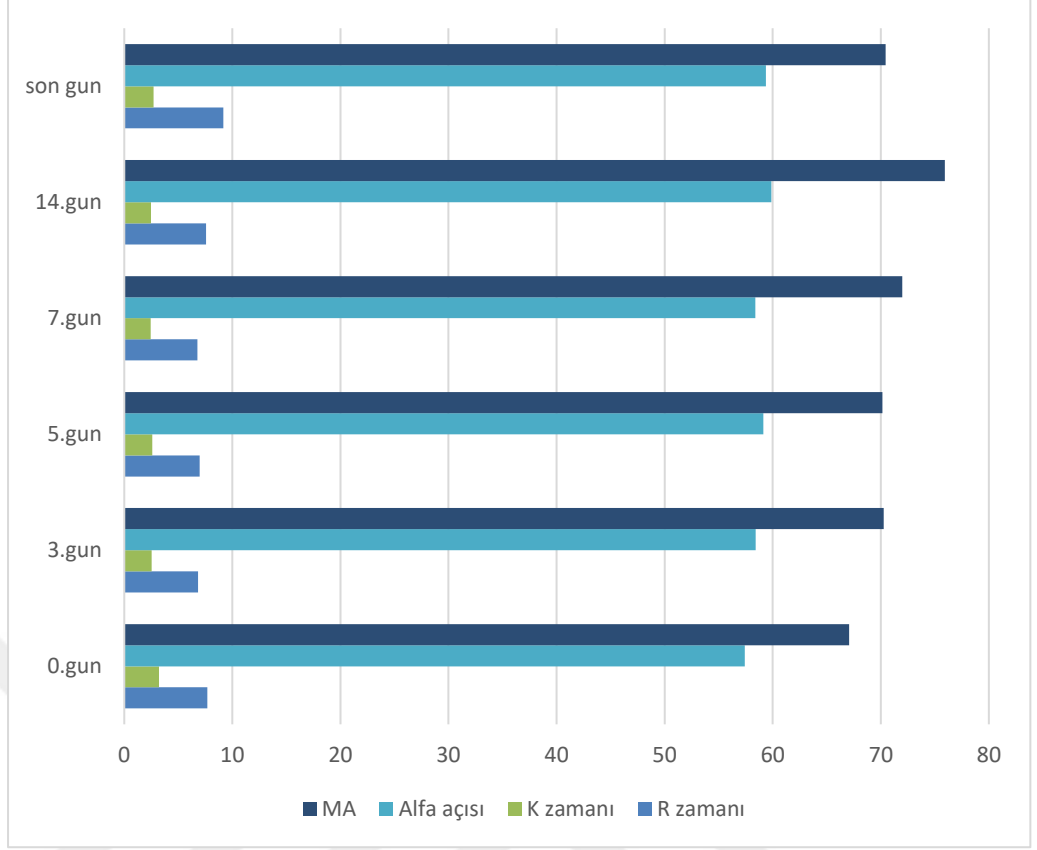
**Tablo 8: Takip edilen parametrelerin günlere göre izlemi**

	0. gün	3. gün	5. gün	7.gün	14. gün
<b>R zamanı</b>	7,69	6,82	6,98	6,79	7,57
<b>K zamanı</b>	3,22	2,54	2,6	2,45	2,46
<b>Alfa açısı</b>	57,42	58,42	59,13	58,4	59,87
<b>MA</b>	67,06	70,27	70,17	72	75,94
<b>PLT</b>	206	187	231	244	245
<b>Fibrinojen</b>	159	191	172	168	150
<b>D-DIMER</b>	2253	2178	1838	1975	1279
<b>INR</b>	1,54	1,39	1,3	1,28	1,38
<b>Laktat</b>	3,04	2,92	2,83	2,25	3,19
<b>CRP</b>	246	173	145	132	194
<b>PCT</b>	18,59	15,11	6,64	1,92	3,13

Trombosit değerleri 14. gün dışında MA ve alfa açısı değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı korele bulundu ( $p<0.05$ ). Fibrinojen ise 0, 3, 14. günler MA ile korele olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Hastaların enfeksiyon markerları ile TEG parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; CRP ve prokalsitonin değerleri ile TEG parametreleri arasında istatistiksel olarak korelasyon gösterilemedi ( $p>0.05$ ).



**Şekil 7: PLT değerinin MA ve alfa açısı ile korelasyonu**



**Şekil 8: TEG parametrelerinin günlere göre izlemi**

Hastaların APACHE II ve SOFA skorları, mortalite ile sonuçlanan grup ve sağkalım arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için iki grup arasında independent samples t-test ile değerlendirilmiş olup, SOFA skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ).

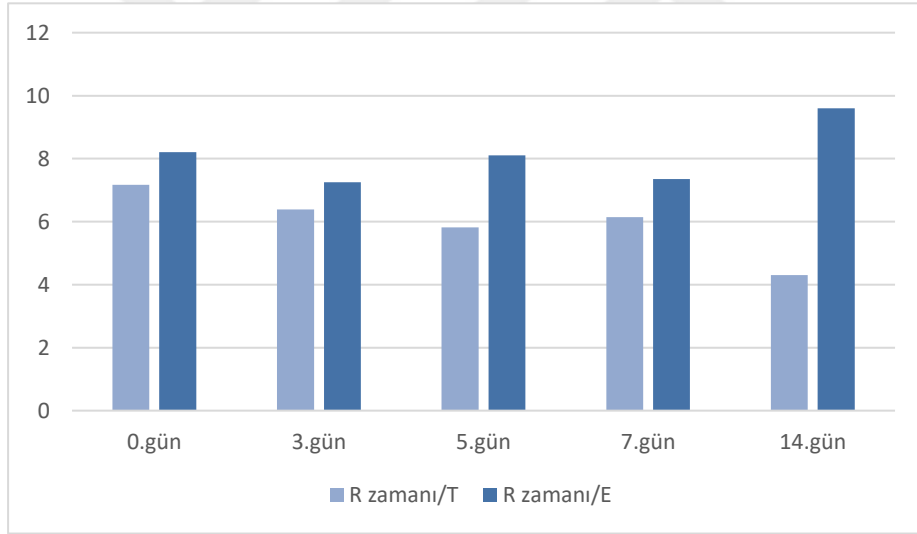
SOFA skoru ile TEG parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında, R zamanı, K zamanı ve max amplitüde ölçümlerinde ilk gün bakılan değerlerde korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

Sepsis tanılı hastalarımızda baktığımız TEG çalışmalarına göre, pearson ölçeğiyle çalışılan korelasyon analizlerinde APACHE II ve alfa açısı, maksimum amplitüde ölçümlerinde 5 ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ( $p<0,05$ ). R zamanı ve K zamanı ile korelasyon gösterilemedi.

Laktat ile TEG parametreleri korelasyonuna baktığımızda ilk gün dışında istatistiksel olarak anlamlı ölçüm saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Konvansiyonel pıhtılaşma parametrelerine bakıldığında, mortalite ile sonuçlanan hastalarda trombosit, protrombin zamanı, fibrinojen değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ( $p<0.05$ ). Hastaların 7'sinde trombosit değerleri  $50.000 \text{ mm}^3$  altında bulunurken, toplam 10 hastada  $100.000$  altında değerler gözlenmiştir. Trombosit değerleri  $100.000 \text{ mm}^3$  altında olan hastalarda mortalite %60 olarak bulunmuştur.

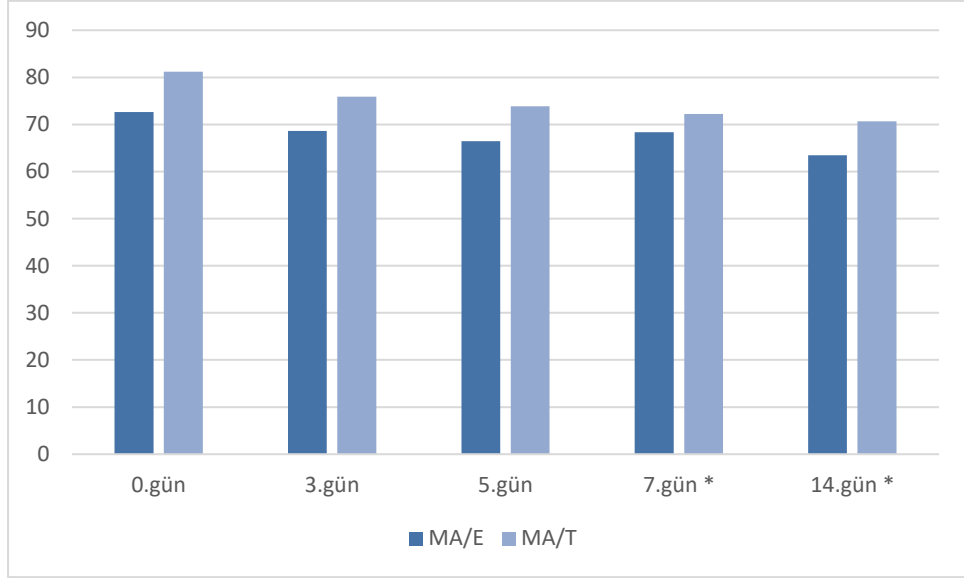
TEG parametreleri, mortalite ile sonuçlanan ve sağkalım ile seyreden hastalar arasında karşılaştırıldığında 14. gün çalışılan R zamanı, Maksimum Amplitude, alfa açısı değerleri istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili bulundu (Şekil 8-9-10) ( $p<0.05$ ).



**Şekil 9: R zamanının eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi**

T:taburcu E:eksitus

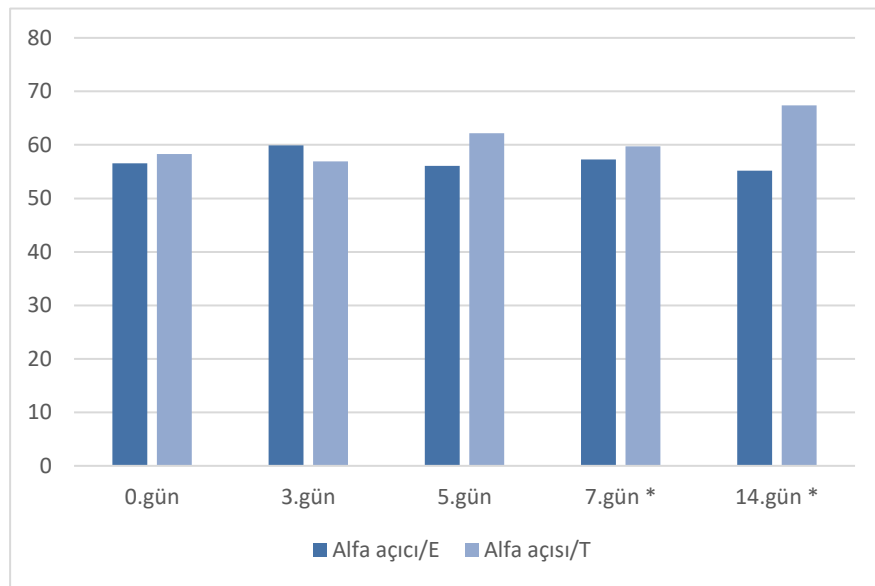




**Şekil 10: MA' nın eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi**

**E/T: Eksitus/Taburcu, MA: maximum amplitude**

Hastaların MA sonuçları sınıflandırıldığında, 7 hastada hipokoagülasyon, 19 hastada hiperkoagülasyon, 14 hastada ise normokoagülasyon görülmektedir. (MA<51mm: Hipokoagülasyon, MA>69mm: Hiperkoagülasyon)



**Şekil 11: Alfa açısının eksitus ve taburcu hastalarda günlük takibi**

T: Taburcu E: Eksitus

## 7 TARTIŞMA

Sepsiste pıhtılaşma anormallikleri, mikrodolaşım fonksiyon bozukluklarına ve multiorgan yetmezliklerine sebep olmaktadır<sup>54</sup>. Sepsis kaynaklı koagülopati, hafif bir koagülasyon aktivasyonundan, yaygın eş zamanlı mikrovasküler tromboz ve çeşitli bölgelerden şiddetli kanama ile karakterize yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) olarak bilinen daha ciddi bir duruma kadar uzanır<sup>55</sup>. Sepsisin neden olduğu koagülopatinin erken teşhisi ve yönetimi sonucu etkileyebilir. TEG uzun yıllardır travma, organ nakli, kalp ve damar cerrahisi gibi büyük ameliyatlarda kullanılmaktadır<sup>56,57,58,59,60</sup>. TEG'in sepsiste kullanımı umut vermektedir. Ancak sepsiste TEG üzerinde yapılmış çalışmalar sınırlıdır, küçük ve heterojen hasta popülasyonuna sahiptir<sup>61</sup>.

Çalışmamızda sepsisli hastaların hemostatik durumu TEG parametreleri ile değerlendirildi. TEG parametreleri incelendiğinde sonuçların çoğunlukla referans aralıkları içinde yer aldığı görüldü. Ancak eksitus ile sonuçlanan hastalarda değerlerin hipokoagülasyon, sağ kalan hastalarda ise hiperkoagülasyon eğiliminde olduğu görüldü. Benzer bir çalışmada TEG parametreleri incelendiğinde, sepsis ve septik şok grubu hastalar arasında sepsis grubunda hiperkoagülasyona, septik şok tablosundaki hastalarda ise hipokoagülasyona eğilim gösterilmiştir<sup>62</sup>.

Hiperkoagülopati, sepsis hastalarında incelenen TEG verileriyle önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Kılıç ve ark.'nın<sup>63</sup> 2014 yılında yaptığı bir çalışmada sepsis tanısı alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperkoagülopatiyeye yatkın oldukları TEG verileri ışığında gösterilmiştir. Luckner ve ark.'nın yapmış olduğu başka bir olgu çalışmasında sepsis tanılı acil laparotomi planlanan hasta konvansiyonel pıhtılaşma testleri ile incelendiğinde kanama riski düşünülmüş, hastalar TEG parametreleri ile incelendiğinde hiperkoagülopatiyeye yatkınlık görülmüş ve girişim minimal bir kanama ile sonuçlanmıştır<sup>64</sup>. Sivula ve ark.'nın<sup>65</sup> yapmış olduğu bir çalışmada şiddetli sepsis tanılı bir grup hastada DIC olmaksızın TEG sonuçlarına göre hiperkoagülabilité görülmüştür, DIC gözlenen hastalarda ise sonuçlar hipokoagülabilité lehinedir.

Sepsisin başlangıç evresi, mikrovasküler tromboz oluşumu ile karakterizedir, sonraki evre ise pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine bağlı ikincil bir hipokoagülasyon ile kendini gösterir. Bu nedenle sepsis dinamik bir süreçtir. Hem testin zamanlaması hem de sepsisin ciddiyeti TEG sonuçlarını etkileyebilir.

Konvansiyonel pıhtılaşma parametrelerinden trombosit sayısı rutin olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu yoğun bakım ünitelerinde görülen trombositopeni kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir<sup>66</sup>. Çalışmamızda da trombosit değerleri düşük olan hastalarda mortalite oranı yüksek bulunmuştur. INR değeri incelendiğinde, eksitus olan hasta grubunda uzama tespit edilmiştir. D-DIMER değeri incelendiğinde tüm hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. Fibrinojen değerlerine bakıldığında yine sepsis hastalarının genelinde yükseklik saptanmış olup, eksitus olan hasta grubuyla anlamlı farklılık gösterilememiştir. Konvansiyonel pıhtılaşma parametreleri, pıhtılaşma kademesinin sadece plazma kısmını değerlendirip sonuç vermektedir. Aksine rotasyonel TEG, ROTEM testleri ise kanın hem hücresel hem plazma bileşenlerini analiz eder, bu nedenle bütün pıhtılaşma kaskadı (başlama, büyüme, çoğalma) hakkında bilgi sağlar<sup>67</sup>.

Hastaların pıhtılaşma parametrelerine göre sınıflandırılması, kanama riskinin belirlenmesine, sepsisin ciddiyetini ve prognozunu göstermede yardımcı olabilir. Ostrowski ve ark'nın<sup>68</sup> yapmış olduğu bir çalışmada, sepsis tanılı hastalar MA sonuçlarına göre 3 gruba ayrılıp incelendiğinde, hipokoagülabilité görülen hastalarda mortalite yüksek olarak bulunmuştur. Haase ve ark.'nın<sup>69</sup> yaptığı çalışmada ise sepsis hastalarında hipokoagülabilité ve mortalite riskinde artış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da MA sonuçları değerlendirildiğinde, eksitus grubundaki hastalarımızda MA değerleri bakılan tüm günlerde düşük bulundu (Şekil 9). Mortalite ile sonuçlanan vakalarda hipokoagülabilitéye yatkınlık gözlemlendi<sup>69</sup>.

Hiper ve hipokoagülabilité yanında fibrinolitik sistem bozuklukları da TEG sonuçları ile analiz edilebilir. LY30%, LY60% fibrinolitik sistemi değerlendiren parametrelerdir. Adamzik ve ark.'nın 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, ağır sepsis tanılı hastalarda LY30% değerinin artmış olduğunu bulmuşlardır<sup>70</sup>. Bizim alışmamızda bu parametre analiz edilmedi. Hiperfibrinolizisin akut travmatik koagülopatide mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>71</sup>. Literatür taramasında sepsiste hipo ve hiperfibrinolizisin korelasyonunu gösteren çalışmalara rastlanmadı.

Sepsis tanılı hasta gruplarında, lökositöz veya lökopeni beklenen hematolojik bulgulardandır. Nötrofillerin sepsis kliniğinde enfeksiyon etkenlerine cevap olarak artışı etkenin elimine edilmesine yardım ederken bir yandan da sepsiste oluşan immün yanıtın sonuçlarını da oluşturur<sup>72</sup>. Yaptığımız çalışmada hastaların ilk gün ve son gün beyaz küre (WBC) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür.

Prokalsitonin (PCT), 1989'da bulunmuş ve 1993'de sepsisle ilişkisi belirlenmiştir<sup>73</sup>. Kalsitoninin prekürsör proteindir ve kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. İnsan serumunda normal değerleri 0.1-0.5 ng/ml gibi düşük değerlerdedir. PCT seviyeleri sepsisli hastalarda mediyatörlere oranla daha fazla yükselir ve hastaların sonuçlarıyla daha fazla uyum gösterir. Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi enfeksiyonlar, sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan hastaların izleminde de kullanılabilir<sup>74</sup>. Brunkhorst ve ark.'nın<sup>75</sup> yaptıkları çalışmada prokalsitonin değerinin 2 ng/mL ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgülüğü %86 olarak bildirilmiştir<sup>75</sup>.

Ugarte ve ark.'nın yaptıkları çalışmada prokalsitonin ve CRP'nin sepsis belirleyicisi olarak kullanımı açısından incelediklerinde CRP'nin enfeksiyonun belirlenmesinde PCT'den daha sensitif ve spesifik olduğu, kötü prognozlu sepsis ve septik şok vakalarında ise PCT'nin CRP'ye kıyasla daha yüksek değerlere ulaştığı ve kötü prognoz belirleyicisi olabileceği bildirilmiş<sup>76</sup>.

Drifte ve ark.'nın<sup>77</sup> yaptığı bir çalışmada sepsisli hastalarda enfeksiyon etkeninin %78'inin bakteriyel, bunların %51'inin gram negatif olduğu tespit edilmiş, sepsisli hastalarda CRP ve prokalsitoninin diğer sistemik inflamatuvar cevap sendromu bulguları pozitif hastalara kıyasla belirgin oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdi<sup>77</sup>. Yaptığımız çalışmada prokalsitonin değerleri, APACHE II ve SOFA skoru korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. CRP ve prokalsitonin değerlerinin, TEG parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi.

İlk olarak Knaus ve ark.<sup>78</sup> tarafından 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan skorlama sistemi olmuştur. Yoğun bakım ünitesinde ilk bakı sırasında fizyolojik veri tabanlı sağ kalım sınıflandırma sistemidir<sup>78</sup>. APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere bakılan 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır<sup>79</sup>. Kayıtlı parametreler hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Maksimum APACHE II skoru 71 olup yüksek skorlar mortalite ile iyi düzeyde korelasyon göstermektedir. Bizim sonuçlarımızda da APACHE II değerleri yüksek olup ortalaması descriptif analizle  $24.10 \pm 7.29$  bulunmuştur. Beklenen mortalitemiz APACHE II skoruna göre ortalama  $49.88 \pm 21$  iken, görülen mortalitemiz %50'dir. Sonuç olarak, APACHE II skorlama sistemi yoğun bakım hastalarında prognozu belirlemede kullanılabilir önemli bir parametredir. Sepsiste tanı ve takipte kullandığımız bir diğer sınıflama sistemi olan SOFA skorudur. SOFA skoru ve mortalite oranlarımız arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur.

Sepsiste kardiyovasküler anormallikler yüksek oranda görülmekte ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir<sup>80</sup>. Kapiller permeabilite artışları ve periferik vazodilatasyonun yarattığı rölatif hipovolemi, neticesinde hipotansiyon ve hipoperfüzyona sebep olmaktadır. Bu durum doku hipoksisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz de klinik göstergeler olarak hastaların vazopressor ihtiyacı ve laktat yüksekliğini değerlendirdik.

Hastaların ortalama laktat seviyesi ilk gün (ortalama±standart sapma) 3.03±0.86 olarak tespit edildi. Laktat ile TEG parametrelerinin korelasyonuna baktığımızda ilk gün dışında istatistiksel olarak anlamlı ölçüm saptanmadı. 14 günlük takip sürecinde vasopressor kullanımını %90 olarak bulundu.

Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde DIC gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür<sup>81</sup>. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve azalması sonucu koagulopati gelişebilmektedir. Bu bozukluk kendini erken dönemde sadece pıhtılaşma testlerinde uzama şeklinde gösterebilir. TEG, koagülasyon sisteminin monitörizasyonu için tam kan ile çalışılan viskoelastik koagülasyon ölçüm metodudur. Durilla ve ark.'ının yapmış olduğu çalışmada, PT, aPTT, INR vb. gibi laboratuvar test sonuçlarına kıyasla TEG cihazı ile yapılan ölçümlerin daha hızlı ve temel problemin sebebine yönelik tedavinin planlanmasında etkili bir metod olduğu görülmüştür<sup>82</sup>. Bizim çalışmamızda hastalarımızda ciddi major kanama ve DIC tablosu ile karşılaşılmadı.

Mendez ve ark.'nın<sup>83</sup> yaptığı başka bir çalışmada üç grup hasta incelenmiş olup, ilk grupta abdominal cerrahi geçirmiş sepsis tanılı hastalar, ikinci grupta dekompanse karaciğer tanılı hastalar, üçüncü grupta ise kardiyak cerrahi geçiren postop hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma sonucunda, TEG-R zamanında ve MA'da azalma olan hastalar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir<sup>83</sup>. En iyi kliniği yansıtan parametreler fibrinojen ve MA olarak bulunmuş olmasına rağmen, kanamanın saptanması için sağladığı yarar sınırlı bulunmuştur.

Sepsis tanılı hastalarda, TEG parametrelerinin bozulmuş olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, kanama ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da sepsis tanısı almış olan hastalarda beklenen mortalite (APACHE II ile hesaplanan beklenen mortalite) ile alfa açısı, maksimum amplitüde ölçümlerinde 5. ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). R zamanı ve K zamanı ile korelasyon gösterilemedi.

TEG parametrelerinde bozulma gösterilmiş olup, kanama ile ilişkisi gözlenmedi. Major kanama gözlemediğimiz hasta bulunmadı. Mortalite ile sonuçlanan 20 hasta incelendiğinde ise TEG parametrelerinde değişiklik saptandı.

Scarlatescu ve ark.'nın<sup>84</sup> yaptığı başka bir çalışmada, 76 septik hasta incelenmiş, sağkalım %26 bulunmuş, mortalite ile sonuçlanan grupta, ROTEM ile değerlendirilen t-AUCİ parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>84</sup>.

Davies ve ark.'nın<sup>85</sup> yaptığı çalışmada ise 100 septik hasta incelenmiş. Sepsis ve ağır sepsis nedeniyle takip edilen hasta grubunda hiperkoagülobilite yönünde pıhtılaşma kaskadı bozuk izlenmiştir. Septik şok nedeniyle takip edilen hasta grubunda ise pıhtılaşma yolları bozulmuş ve süreler uzun bulunmuştur. Bozulmuş fibrinolizis ve pıhtılaşma yollarına rağmen pıhtı kütlesi oluşumunun nerdeyse sağlıklı insanlar gibi normal olduğu ROTEM ile değerlendirilmiştir. Bozulmuş fibrinolitik yolak ve 28 günlük mortalite incelendiğinde anlamlı bulunmuştur<sup>85</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TEG parametreleri incelendiğinde 7. ve 14. gün bakılan R zamanı, alfa açısı, max amplitüde değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı mortalite ile ilişki gözlemlendi.

Çalışmamız sepsiste koagülasyon profilini TEG aracılığıyla değerlendiren nadir çalışmalardandır.

Çalışmamızın negatif yönlerine baktığımızda; küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışma olmasıdır. TEG analizi için kullanılan referans değerleri üretici tarafından sağlanır ve sepsis hastaları için özel referans aralıkları yoktur. Çalışmamız korelasyon çalışması olduğu için, TEG parametreleri izleminde ilk günler mortalite ile sonuçlanan vakaların çokluğu nedeniyle daha büyük hasta gruplarına ulaşamaması çalışmamızı sınırlandırmıştır. Hastaların hiçbirinde majör kanamalara rastlanmayıp, hastalara verilen kan ve kan ürünleri, transfüzyon gereksinimleri incelenmediğinden, TEG parametreleri ile takibin transfüzyon gereksinimi üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirilememiştir.

## 8 SONUÇ

Sepsis mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan, birçok organ sistem tutulumuyla beraber sistemik bir tedavi ve izlem gerektiren bir tablodur. Koagülopatinin mortalite için risk faktörü olması nedeniyle, pıhtılaşma bozukluklarının tanınması ve tedavisi sepsiste önemli yer tutmaktadır.

Koagülasyon sisteminde gelişen aksamaların tespitinde, gerçek zamanlı değerlendirme imkanı sunan tromboelastografi, rotasyon tromboelastometri veya Sonoclot analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler prokoagülan ve antikoagülan sistemler ve profibrinolitik ve antifibrinolitik sistemler arasındaki düzensizliğin etkilerini görme imkanı sağlamaktadır. Hemostatik sürecin kusursuz yönetilmesine olanak sağlayan pıhtı gerilim dayanıklılığını açık bir şekilde göstermektedir. Pıhtı oluşmasının hızı, pıhtının dayanıklılığı ve herhangi bir lizisin etkisini görebilme imkanı sunmaktadır.

Çalışmamızda septik hastalarda, tromboelastografi ölçümlerinin R zamanı, K zamanı, alfa açısı, maksimum amplitüde parametreleri incelendiğinde bozulmalar olduğu görülmüştür. Sepsise bağlı eksitus ile sonuçlanan hasta grubu yaşayan hastalarla kıyaslandığında; MA, R zamanı ve alfa açısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu veriler konvensiyonel pıhtılaşma testleri ile birlikte değerlendirildiğinde benzer sonuçlar olduğu görülmektedir. Ancak konvensiyonel testler ile hiperkoagülasyon tayini çok mümkün görünmezken, TEG ile ayrıntılı olarak tüm koagülasyon kaskadı değerlendirilmektedir.

Sepsis takibinde kullanılan enfeksiyon belirteçleri ile TEG verilerinin korelasyonuna baktığımızda anlamlı korelasyon saptanmadığından, sepsis takibinde kullanılacak bir belirteç olarak görülmemektedir. Ama mortalite ile ilişkisine bakıldığında iyi bir belirteç olarak kullanılabilir.



Bu veriler ışığında, sepsise bağlı koagölasyon bozukluklarında, TEG sonuçlarına bağlı tedavi ve planlama yapılabilmesi ve tedavi üzerindeki değişikliklerin mortalite ile ilişkisini gözlemek için daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gerek literatür çalışmaları gerekse tez çalışmamız neticesinde yatak başı viskoelastik ölçüm yöntemlerinden olan tromboelastografinin, sepsiste koagölasyon profilinin ayrıntılı incelenmesinde ve sepsis prognozunun değerlendirilmesine yararlı olduğunu düşünmekteyiz.



## 9 KAYNAKLAR

1. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>. Accessed October 12, 2019.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
3. Sepsis Patofizyolojisi. [http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu\\_folder/2005-02/html/2005-5-2-080-084.htm](http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2005-02/html/2005-5-2-080-084.htm). Accessed October 12, 2019.
4. Simmons J, Pittet J-F. The Coagulopathy of Acute Sepsis HHS Public Access. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):227-236. doi:10.1097/ACO.0000000000000163
5. Hasta Başı Pıhtılaşma Takibi: Tromboelastografi ve Rotasyonel Tromboelastometri | Makale | Türkiye Klinikleri. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-hasta-basi-pihtilasma-takibi-tromboelastografi-ve-rotasyonel-tromboelastometri-70999.html>. Accessed December 18, 2019.
6. Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(3):501-522. doi:10.1016/j.emc.2016.04.005
7. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Critical Care Medicine.* Vol 20. ; 1992:864-874. doi:10.1097/00003246-199206000-00025

8. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Medicine.* Vol 29. Springer Verlag; 2003:530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
10. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: Time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-775. doi:10.1016/S0140-6736(12)61815-7
11. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>. Accessed October 30, 2019.
14. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):210. doi:10.1186/s13054-016-1389-z
15. Artero A, Zaragoza R, Miguel J. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock. In: *Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer.* InTech; 2012. doi:10.5772/27208

16. Rubenstein AR, Wiener RS, Walkey AJ, Stevenson EK, Radin GT. Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2013;42(3):625-631. doi:10.1097/ccm.0000000000000026
17. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):866-873. doi:10.1093/clind/15.5.866
18. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2013-1
19. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J, Réanimation S De, Poincaré HR, Yvelines Q. Septic shock. 2005.pdf. 2005;365:63-78. doi:10.1016/S0140-6736(04)17667-8
20. 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):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
21. Vincent J-L, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):256-263. doi:10.1164/rccm.200510-1604OE
22. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases: Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *J Am Med Assoc.* 1996;275(4):300-304. doi:10.1001/jama.275.4.300
23. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018;392(10141):75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
24. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-469. doi:10.7326/0003-4819-115-6-457
25. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-891. doi:10.1038/nature01326

26. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1230-1251. doi:10.1097/00003246-199907000-00002
27. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952-6963. doi:10.4049/jimmunol.166.11.6952
28. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104. doi:10.1164/rccm.200109-016OC
29. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
30. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer\*. *Crit Care Med.* 2009;37(1):291-304. doi:10.1097/CCM.0b013e31819267fb
31. Chang JC. Sepsis and septic shock: Endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2019;17(1). doi:10.1186/s12959-019-0198-4
32. Sharshar T, Gray F, De La Grandmaison GL, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet.* 2003;362(9398):1799-1805. doi:10.1016/S0140-6736(03)14899-4
33. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016;4(1):22. doi:10.1186/s40560-016-0148-1
34. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2016;375(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1603017

35. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7-20. doi:10.1056/NEJMoa0802639
36. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. In: *Critical Care Medicine*. Vol 21. ; 1993. doi:10.1097/00003246-199302001-00005
37. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046118>. Accessed November 15, 2019.
38. Munford, R, Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. Sepsis, ed. G. Mandell, Bennet JE, Dolin R. 67. 2005 PECL 906-926. No Title.
39. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 906-26.
40. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current Understanding of Sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22:407-13.
41. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction. In Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (Ed). *Textbook of Critical Care*. Philadelphia, PA, USA: Elsevier-Saunders, 2005:1249-1258.
42. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated)(recombinant humanactivated protein C) for the traetment of severe sepsis. *Crit care Med* 2003;31:85-93.
43. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine Cascade in Sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):535-544.
44. Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem*. 2005;280:42887-42896.

45. Brummel-Ziedins K, Vossen CY, Rosendaal FR, Umezaki K, Mann KG. The plasma hemostatic proteome: thrombin generation in healthy individuals. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1472-81.
46. Atamer T. Hemostaz Mekanizması.  
[www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk\\_01.pdf](http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_01.pdf).
47. Ifran A. Koagülasyon testleri ve klinik kullanımı.  
[http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk\\_03.pdf](http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_03.pdf).
48. Mallett S V, Cox DJA. Thromboelastography Vol 69.; 1992.  
doi:10.1093/bja/69.3.307
49. Whitten CV, Greilich PE. Thromboelastography: Past, present and future. *Anesthesiology* 2000; 92: 1223-5.
50. Orlando Regional Medical Center Department Specific Policy #4019. Thromboelastography Analysis. Approved April 2006, last revised March 2013.
51. Thakur M, Ahmed AB. A Review of Thromboelastography. *Int J Perioper Ultrasound Appl Technol.* 1(1):25-29. doi:10.5005/jp-journals-10027-1006
52. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
53. Türk Yoğun Bakım Derneği.  
<https://www.yogunbakim.org.tr/haberler/2433/sepsis-sagkalim-kampanyasi-sepsis-tedavi-demeti--2018-guncellemesi->. Accessed December 2, 2019.
54. Levi M, Cate HT. Current concepts: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341:586-92.
55. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care.* 2014;2:15.

56. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): Practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21(1). doi:10.1186/1757-7241-21-29
57. Vucelić D, Miljić P, Antonijević N, Milićević M. The role of rotational thromboelastometry in real time assessment of haemostasis in surgical settings. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138 Suppl 1:43-49. doi:10.2298/sarh10s1043v
58. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1999;88(2):312-319. doi:10.1097/0000539-199902000-00016
59. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004;92(2):178-186. doi:10.1093/bja/ae037
60. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: Thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011;15(2). doi:10.1186/cc10078
61. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: A systematic review. *Crit Care.* 2014;18(1). doi:10.1186/cc13721
62. Muzaffar SN, Baronia AK, Azim A, et al. Thromboelastography for evaluation of coagulopathy in nonbleeding patients with sepsis at intensive care unit admission. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(5):268-273. doi:10.4103/ijccm.IJCCM\_72\_17
63. Kiliç Y, Topçu I, Bambal H, Çivi M. Tromboelastography in the evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis. *Turkish J Med Sci.* 2014;44(2):267-272. doi:10.3906/sag-1210-99



64. Luckner G, Mayr VD, Fries DR, Innerhofer P, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Uncovering hypercoagulability in sepsis using ROTEM thromboelastometry: A case series. *Open Crit Care Med J.* 2008;1:1–6.
65. Sivula M, Pettilä V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(6):419-426. doi:10.1097/MBC.0b013e32832a76e1
66. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1871-1876.
67. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfus Med Rev.* 2012;26(1):1-13. doi:10.1016/j.tmr.2011.07.005
68. Ostrowski SR, Windeløv NA, Ibsen M, Haase N, Perner A, Johansson PI. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *J Crit Care.* 2013;28(3):317.e1-317.e11. doi:10.1016/j.jcrc.2012.09.003
69. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):77-85. doi:10.1007/s00134-014-3552-9
70. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14(5). doi:10.1186/cc9284
71. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res.* 2009;154(1):34-39. doi:10.1016/j.trsl.2009.04.001

72. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
73. Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva*. 2012;36(7):475-480. doi:10.1016/j.medin.2011.11.024
74. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):17-29. doi:10.1016/S0009-8981(02)00101-8
75. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):820-832. doi:10.1097/CCM.0b013e318274647d
76. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(3):498-504. doi:10.1097/00003246-199903000-00024
77. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2013;41(3):820-832.
78. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008
79. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829. doi:10.1097/00003246-198510000-00009
80. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: An ongoing challenge. *Shock*. 2014;41(1):12-24. doi:10.1097/SHK.0000000000000065

81. Kanczkowski W, Chatzigeorgiou A, Samus M, et al. Characterization of the LPS-induced inflammation of the adrenal gland in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;371(1-2):228-235. doi:10.1016/j.mce.2012.12.020

82. Durila M, Bronský J, Haruštiak T, Pazdro A, Pechová M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol.* 2012;12(1):12. doi:10.1186/1471-2253-12-12

83. Casado-Méndez M, Fernandez-Pacheco J, Arellano-Orden V, et al. Relationship of thromboelastography and conventional clotting test values with severe bleeding in critically ill patients with coagulopathy: A prospective study. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):671-678. doi:10.1111/ijlh.13086

84. Scărlătescu E, Lancé MD, White NJ, Tomescu DR. Thromboelastometric prediction of mortality using the kinetics of clot growth in critically ill septic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(6):533-539. doi:10.1097/MBC.0000000000000757

85. Davies GR, Lawrence M, Pillai S, et al. The effect of sepsis and septic shock on the viscoelastic properties of clot quality and mass using rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2018;44:7-11. doi:10.1016/j.jcrc.2017.09.183

## 9 ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.63485  
Konu : Etik Kurulu Kararı

03/12/2019

### Sayın İşılay AYAR

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Sepsise bağlı koagülasyon bozukluklarında rutin laboratuvar testleri ve tromboelastogram sonuçlarının karşılaştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 03.12.2019 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrâğınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 49D28433XE kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sepsise bağlı koagülasyon bozukluklarında rutin laboratuvar testleri ve tromboelastogram sonuçlarının karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İşılay AYAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anestezi ve Reanimasyon Araştırma Görevlisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 1033</b>	<b>Tarih: 27/11/2019</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 10 ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Işılay

**Soyadı:** Ayar

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Adana- 17/06/1989

2014- İstanbul Medipol Üniversite Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

2012 – 2014 : Artvin Arhavi Devlet Hastanesi

2006 – 2012 : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003 – 2006 : Adana Özgören Fen Lisesi

Yabancı Dil : İngilizce

### **Katıldığı Bilimsel Aktiviteler:**

1. 49. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi TARK 2015 /Antalya
2. 19. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi /Antalya
3. 21. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumu /İstanbul
4. 22. Uluslararası Yoğun Bakım Sempozyumu /İstanbul

### **Katıldığı Kurslar:**

1. ERC ALS kurs 2018 /Erzurum

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**UZMANLIK TEZİ IŞILAY AYAR İSTANBUL 2019**

