



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KAFA TRAVMALI HASTALARDA
ENFEKSİYON PREVALANSI, SEPSİS GELİŞİMİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlkay SAYDERE
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN**

MERSİN - 2017



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KAFA TRAVMALI HASTALARDA
ENFEKSİYON PREVALANSI, SEPSİS GELİŞİMİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlkay SAYDERE
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN**

MERSİN - 2017

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde son ana kadar desteğini, bilgi ve becerisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Ali Aydın Altunkan'a teőekkür ederim.

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Őebnem ATICI olmak üzere, Prof. Dr. Tuęsan Egemen BİLGİN, Prof. Dr. Nurcan DORUK, Prof. Dr. Handan BİRBİÇER, Prof. Dr. Davud YAPICI, Yrd.Doç. Dr. Mustafa AZİZOğLU, Yrd. Doç. Dr. Aslınur SAGÜN ASLAN'a Anesteziyoloji ve Reanimasyon asistanlık eğitimim süresinde bilgi ve birikimlerini aktardıkları ve desteklerini esirgemedikleri için teőekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığımdaki meőakkatli süreçte, acı tatlı zamanlarımda yanımda olan, bana destek olan başta sevgili aileme, Dr. Süleyman MEMİŐ ve Dr. Funda BARGU nezinde tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda görevli tekniker, hemőire, temizlik ve yardımcı personeline teőekkür ederim.

Dr. İlkey SAYDERE

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Travmatik Beyin Hasarı	8
Travmatik Beyin Hasarında Enfeksiyon Gelişimi	12
İzole Kafa Travmasında Enfeksiyon Gelişimi	18
Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları	19
Hastane Enfeksiyonları	20
Üriner Sistem Enfeksiyonları	21
Pnömoni	21
Bakteriyemi	22
Sepsis	23
Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorum Sistemleri	30
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	40
TARTIŞMA	50
SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	68
TABLolar DİZİNİ	70

ÖZET

Ağır kafa travmalarında sistemik enfeksiyonlar ve sepsise gidiş travma olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Bu çalışmada kafa travmalı hastalarda, enfeksiyon sıklığını ve buna bağlı sepsis gelişimi, morbidite ve mortalite oranlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Bu retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitemize 2013 ve 2016 yılları arasında yatan travmatik beyin hasarı olan, periferik, santral kan, trakeal aspirat ve idrar kültürlerinden en az birinde üremesi olan, acil olarak yoğun bakıma yatırılan 18-80 yaş arasında 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda enfeksiyon sıklığı, sepsis gelişimi, morbidite ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Ayrıca, yoğun bakımda SOFA ve APACHE II gibi en sık kullanılan skorlama sistemleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, organ disfonksiyonunu değerlendirmede ve erken dönemde sepsise gidişi göstermesi açısından SOFA daha üstün bulunmuştur. Hastalarda en sık etken nozokomiyal bir etken olan Acinetobacter, en sık izole edilen organ ise akciğerler olarak tespit edilmiştir. Hastalarda CRP, prokalsitonin, laktat, düzeyleri takip edilmiş ve bu laboratuvar testlerinin takiplerde sepsise gidişin göstergesi olarak kullanılmasının uygun olabileceği ancak tek başlarına yeterli olamayacağı, beraberinde APACHE II, SOFA gibi skorlama sistemlerinde destekleyici tanı parametreleri olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Beyin Hasarı, Kafa Travması, Sepsis, C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Laktat, Mortalite, Morbidite

ABSTRACT

The Comparison of Infection Prevalence, Sepsis Development, Mortality and Morbidity Rates In Traumatic Brain Injury

Systemic infections and predisposition to sepsis are more frequent in patients who has traumatic brain injury differ from other nontraumatic patients. In this study, we aimed to compare infection prevalence, incidence of progression to sepsis, morbidity and mortality rates.

We carried out retrospective study in eighty patients who were aged between 18-80 years and accepted to our intensive care unit from emergency department because of traumatic brain injury. And these patients had bacterial isolation from one or more samples of peripheral blood, central blood, tracheal aspiration and urinary catheters between the years in 2013 and 2016. We compared in the patients who had diagnosed as sepsis or only infected, infection prevalence, progression to sepsis and the rates of morbidity and mortality. Otherwise, we assessed the serial measurement of SOFA and APACHE II that have general use in intensive care units, during the accepted time, first and second weeks. We showed that SOFA is more reliable than APACHE II, for assessment of multi-organ dysfunction syndrome and early indicator for progression to sepsis. The most frequent isolated bacteria was Acinetobacter and the most source was respiratory. CRP, procalcitonin and lactate levels have been monitored in patients and it has been thought that these laboratory tests can be convenient to use as a sign of sepsis during follow-ups but they are insufficient to use alone and can be used as supportive diagnostic parameters to scoring systems such as APACHE II and SOFA.

Keywords: Brain Injury, Head Trauma, Sepsis, C-Reactive Protein, Procalcitonin, Lactate, Mortality, Morbidity

GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travmasından sonrasında ortaya çıkan sitokinler, kemokinler ve oksijen radikalleri hücre ölümü, doku hasarı ve nörodejenerasyon ile gerek sistemik organ hasarına gerekse sekonder beyin hasarına neden olmaktadır¹. Ayrıca yapılan araştırmalarda ağır kafa travmasının sistemik inflamatuvar yanıtı etkileyerek bir immüsupresyon tablosu ortaya çıkardığı ve sepsis gibi ağır enfeksiyöz durumlara zemin hazırladığı görülmüştür. Sepsis, enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı ve yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortaliteyi önemli oranda arttıran major problemlerden biridir.

Pulmoner hastalıklar, kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları gibi travmatik beyin hasarı da hemostazda belli başlı değişikliklere neden olacağı için enfeksiyona yatkınlık yapar ve bu durum sepsise kadar ilerleyebilir². Şiddetli kafa travmasında mortalite riski daha da artar³. Morbidite ve mortalite oranlarının değerlendirilmesinde, yoğun bakım ünitelerinde SOFA ve APACHE II oldukça sık kullanılır. Aynı zamanda sepsisin prognostik değerlendirilmesi için C-reaktif protein (CRP), laktat, prokalsitonin en sık kullanılan belirteçlerdir. SOFA, hastanın organ fonksiyon durumunu ve hasar oranını gösteren bir skorlama sistemidir. Bu skorlama; solunum, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, hepatik sistem, renal ve nörolojik sistemleri içerir. İlk 24 saatten 48 saate kadar olan skorlama sistemindeki artışlar mortaliteyi %50'den %95'e kadar artırır. APACHE II ise hastalığın şiddetinin gösteren bir skorlama sistemidir. Hastanın kabul edilmişinden itibaren ilk 24 saatte uygulanır, yüksek skorlar yüksek morbidite ve mortaliteyi gösterir.

Ülkemizde, travmatik beyin hasarı ve onunla ilişkili sepsis, mortalite ve morbidite oranlarını belirleyen makale sayısı sınırlıdır ve bunların çoğu bölgesel çalışmalardır. Buna rağmen bu sınırlı çalışmalar, bu durumun yoğun bakım hastalarında oldukça sık görüldüğünü, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Bu, küçük ve kendi içinde özellikli olan gruplarda yapılmış çalışmalar, nörotravmalı hastalarda sepsis davranışını tam olarak yansıtamayabilir. Bu çalışmada kafa travmalı hastalarda, enfeksiyon sıklığını ve buna bağlı sepsis gelişimi, morbidite ve mortalite oranlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Travmatik Beyin Hasarı (TBH)

Travmatik beyin hasarı, beynin fizyolojik sınırların üstünde bir yüke maruz kalması sonucu zedelenmesi olarak kabul edilebilir. TBH, geçici veya kalıcı mental durum değişikliklerine, fiziksel yetersizliklere ve kognitif davranışsal sosyal skalalarda sapmaya neden olmakla birlikte dejeneratif yada konjenital olmayan bir durumdur. Travmatik beyin hasarında şiddetin belirlenmesinde daha önceleri beyin tomografilerinde kafa içi basınç artışı ve kitle etkisine göre sınıflandırma yapılırsa da günümüzde bu uygulama terkedilmiş, ve artık uluslararası geçerliliği olan Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır. Günümüzde seri GKS ölçümleri travmatik beyin hasarında prognozu göstermektedir. Değerli olan, seri takiplerdeki GKS değerini, ilk 24 saatteki GKS değeri ile değerlendirmektir⁴.

Epidemiyoloji

Kafa travması, önemli sağlık ve sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır. TBH insidansı 100.000 kişide 180-250 arasındadır⁵. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda ortalama 1.396.000 insan travmatik beyin hasarına maruz kalmakta ve 2020 yılında trafik kazalarına bağlı travmatik beyin hasarının dünyanın üçüncü felaketi olacağına inanılmaktadır⁶. Travmatik beyin hasarına bağlı ölüm oranı yılda 100.000 kişide 14-30 arasında değişmektedir⁷. Kafa travmaları en çok 0-4 yaş arası çocuklarda, 15-24 yaş arası erişkinlerde ve 75 yaş ve üzeri yaşlılarda görülür. Ölüm oranı ise en fazla 75 yaş üzeri yaşlı hasta grubunda olmaktadır. Erkeklerdeki sıklık oranı, kadınlardan daha fazladır⁴. Kafa travmalarının yaklaşık yarısının nedenini motorlu araç kazaları oluşturmaktayken, düşme en yaygın ikinci nedendir (%20-30) ve daha ziyade yaşlılar ve çocuklarda görülür. Geri kalan kısmını ise darp ve ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Ateşli silah yaralanmaları son yıllarda terör olayları nedeniyle trafik kazalarını geçmiştir, bu yüzden penetran kafa travmaları, kapalı kafa travmalardan daha fazla görülmektedir. Dünyada her 15 saniyede bir kafa travması ve her 12 dakikada kafa travmasına bağlı bir ölüm

görülmektedir⁸.

Tüm dünyada kapalı kafa travmalarının %10-20'lik kısmını orta ve ağır kafa travması oluşturur. ABD'de ağır kafa travması geçiren 50.000 hastanın yaklaşık üçte biri en iyi merkezlerde tedavi edilmelerine rağmen ölmüştür. Kurtulan hastaların ise büyük bir kısmında değişik seviyelerde nörolojik hasar görülmüştür⁹.

Patogenez

Travma anında fiziksel kuvvetlerin mekanik etkisiyle penetran ya da beyinin kafatası içerisinde hızlı hareketiyle beyin dokusunun bütünlüğü bozulur. Nöronların ve beyin kan damarlarının çekim ve gerilmeye uğraması sonucunda hasarlanma meydana gelir. Travma sırasında oluşan bu hasara primer hasar denir ve geri dönüşümsüzdür. Primer beyin hasarı travma anında oluşan beyin kontüzyonu veya lacerasyonunu, diffüz aksonal hasarı, epidural kanama ve subdural kanamayı içerir.

Travma esnasında gerek beyin omurilik sıvısının perküsyon hasarı, gerek beyne direkt gelen ağırlık şiddeti, gerekse kafa içi oluşan basınç etkisiyle hücrelerde kalsiyum ve potasyum iyonları birikir, bu durumda mitokondrial hücrelerde oksidatif stres ortaya çıkar ve hücre ölümü tetiklenir¹⁰.

Travma sonrası saatler ve günler içerisinde primer hasara cevap olarak gelişen fizyopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Hipoksi, inflamatuvar cevap, mikrosirkülasyonun bozulması ve nöronal metabolizmanın bozulmasını içeren bu durum sekonder hasar olarak tanımlanır¹¹.

Primer Beyin Hasarı

Beyin kafa kemikleri içerisinde sabit bir alana sahiptir ve minimal bir hareket alanı vardır. Travma esnasında oluşan mekanik etki intrakraniyal basınç dalgası oluşturur. Fiziksel etki ise kafatası içerisinde rotasyon hareketleri meydana getirir. Akselasyon ve deselasyon olarak iletilen bu kuvvet değişiklikleri beyin dokusuna yansır. Dalga etkisi ve fiziksel güçlere maruziyet ile beyinde aksonal hasar, vasküler hasar ve kafa kemiklerinde hasar meydana gelir. Bu etkiler primer hasarın mekanizmasını oluşturur^{7,12}.

Travma anında ve travmanın direkt etkisi sonucu oluşan primer hasarın tedavisindeki amaç; travma ve hasara bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi, hiperkarbi, hipotansiyon, iskemi, ödem, kanama, kafa içi basınç (KİB) artışı, herniasyon nedeniyle gelişen sekonder hasar oluşumunu engellemektir.

Epidural Hematomlar (EDH): Sıklıkla pterion noktasında temporal kemiğin en ince olduğu parçadan kırılması sonucunda %60 oranında orta meningeal arter kaynaklı, nadiren özellikle posterior fossada venöz kaynaklı kanamalardır. Epidural hematomun erken cerrahi işlemi sadece hayat kurtarmaz aynı zamanda derlenmenin hızlı olmasını sağlar¹³. Ağır TBH ile başvuran hastaların %20'sinde mortalite ile sonuçlanan epidural hematomlar gözlenmiştir¹⁴.

Akut Subdural Hematomlar: Travmatik yada serebral atrofiye sekonder köprü venlerin hasarından veya kortikal arterlerden kaynaklanmaktadır. Ağır TBH olan hastaların %24'ünde, tüm travmatik beyin hasarının %10-20'sinde görülmekle beraber %50'den %90'a varan oranda mortaliteye sahip olan fokal intrakraniyal lezyondur¹⁴.

Kontüzyonlar veya İntraserebral Hematomlar: Ağır TBH olgularının %20-30'unda görülür, genellikle intraserebral vasküler yapıların yaralanmasına bağlı frontal ve temporal loblarda parankimin hasarlandığı, parankimin içine ya da etrafına olan yavaş, multiple mikro boyutta kanamalardır¹⁵. Travma esnasında piaaraknoid membranın kontüzyon alanı etrafında torsiyona uğraması ile oluşur, çoğu zaman subdural hematomla bir aradadırlar¹⁴.

Diffüz Aksonal Hasar: Beyinde travma esnasında mekanik etki ile oluşan aksonal hasar ile iletimin kopması olarak açıklanmaktadır, altı saatten uzun süren travmatik persistan koma hali diffüz aksonal hasar olarak isimlendirilmiştir¹². Tipik olarak bilgisayarlı beyin tomografisinde travma esnasında primer olarak oluşan, multiple derin yerleşimli 1-1,5mm boyutlarındaki kontüzyon alanları mevcuttur. Ancak tanı için genellikle magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir^{16,17}

Sekonder Beyin Hasarı

Kontrol edilemeyen primer beyin hasarı sonrasında ortaya çıkan, saatler veya günler içerisinde primer beyin hasarına (BH) cevap olarak meydana gelen

hipoksi, iskemi, beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı ile klinik veren ardışık ve birbiri ile ilişkili fizyopatolojik değişiklikler sonucunda gelişen nöronal harabiyeti ifade eder^{11,18}. Hemen daima bütünüyle iskemik tipte olup %80'in üzerinde fatal seyreder. Primer hasar sırasında hipotansiyon (%13), hipoglisemi, hipotermi, hiperkarbi ve hipoksi (%30), anemi (%12) engellenmediğinde ortaya çıkar¹⁹.

Beyin Ödemi

Travmaya sekonder beyin hasarını takiben hücrelerde metabolizmanın bozulmasına ve beynin direk hasarlanmasına bağlı olarak sitotoksik beyin ödemi görülür. İntravasküler osmolaritenin artması sonucunda gelişen ekstrasvasküler ve intraselüler alanda sıvı birikimi ile karakterizedir. Sonuçta parankim kütlesi artmakta, hücreler arası entegrasyon bozulmakta ve intrakraniyal basınç (İKB) artışı oluşmaktadır²⁰.

Beyin ödemi ikiye ayrılır;

1. Vazojenik ödem: Kan beyin bariyerinde (KBB) bulunan kapiller endotelde permabilite artışı ile yüksek moleküler ağırlıklı proteinler ve su, ekstraselüler alana birikmektedir. Hasarlı kan beyin bariyerinden gelen ödem sıvısı, fokal hasarlanma alanından yayılır ve beyaz maddede toplanma eğilimi gösterir. Beyaz cevher öncelikli olarak etkilenir. Kitle etkisi yaratarak İKB artışı oluşturabilir.

2. Sitotoksik ödem: Toksik maddelerin salınımı ile hücre membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulması sonucunda hücre içi sıvı miktarı artışı olmaktadır. Kafa travmalarını takiben gelişen ödem bu vasıftadır²⁰. Sitotoksik ödemde özellikle astrositlerde ve gri cevherde sıvı artışı olur. Kitle etkisi oluşturmaz ve İKB artışı gözlenmemektedir.

Her iki ödem durumunda da serebral perfüzyon bozulmakta, fokal veya diffüz nöronal hasar oluşabilmektedir.

Intrakraniyal Basınç ve İKB Artışına Bağlı Beyin Hasarı

Beyin hasarında (BH), özellikle TBH'da prognozu etkileyen faktörlerden biri de İKB'dir. Kafatası boşluğu sabit bir hacime sahiptir ve değiştirilemez, buna

"Monro-Kellie Doktrini" denir²¹. Kafa içi hacmini beyin dokusu (%80), beyin omurilik sıvısı (%10) ve serebral kan hacmi (%10) oluşturur. Bu kompartmanların birinde artma olduğunda diğer kompartmanlardan bir ya da bir kaçında azalma olmaktadır. Beyin bu kompanzasyon yeterliliğini kaybettiğinde İKB artışı olur. İKB'nin normal değerleri erişkinlerde 20mmHg olup bu değerlerin üzeri, artmış İKB olarak değerlendirilmektedir²².

Kafa travmalarından sonra gelişen İKB artışı kafa travmasına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. TBH'lı hastaların yarısından fazlasında hospitalizasyonlarının bir döneminde İKB 20mmHg ve üzerindeki değerlere yükselmektedir²³. İlk ölçülen İKB değeri 40mmHg ve üzerinde olan hastalarda mortalite %69 olarak bildirilmiştir²⁴.

Beyin dokusunun fonksiyonlarını yerine getirmesi için oksijen ve glukoz gibi gerekli metabolitler serebral kan akımı (SKA) ile sağlanmaktadır. SKA birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Otoregülasyon, serebral metabolizma, metabolik ve nöronal faktörler bunlardan birkaçıdır. Otoregülasyonda SKA'yı oluşturan komponentler serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve serebral vasküler dirençtir (SVD). İKB serebral perfüzyon basıncının bir komponenti olup SKA'ını belirlemede rol oynamaktadır.

SKA= SPB / SVD olarak formüle edilirken,

SPB= Ortalama Arteriyel Basınç - (İKB + Serebral Venöz Basınç) olarak ölçülebilmektedir.

Bu durumda İKB artışı, SKA'yı azaltarak serebral dolaşımı bozmakta ve beyin hasarının artmasına neden olmaktadır^{22,24}. Bu nedenle TBH olan hastalarda İKB'yi azaltmayı amaçlayan tedaviler uygulanmaktadır.

Travmatik Beyin Hasarında Enfeksiyon Gelişimi

Gelişen BH'da hücresel seviyede; hücre membran bütünlüğünün bozulması, SR (serbest radikal) oluşumu, glutamat gibi eksitatuvar amino asitlerin salınımı ve intraselüler Ca^{+2} artması, beyinde histopatolojik ve mikroskopik olarak ödem, iskemi, nekroz, İKB artışı ve serebral perfüzyonun

azalması görülebilir²⁵. Bu iskemi benzeri model anaerobik glikolize bağlı laktik asit birikimi, membran permeabilitesinin artması ve sonuçta ödem oluşumuna yol açar. Anaerobik metabolizma hücrenin enerji durumunu devam ettirmesi için yetersiz olduğundan adenozin trifosfat (ATP) depoları boşalır ve enerjiye bağlı membran iyon pompaları bozulur⁷. Fizyopatolojik kaskadın ikinci basamağı eksitatör nörotransmitterlerin (glutamat, aspartat) fazla salınımı, N-metil-D-aspartat, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat ve voltaja bağımlı Ca^{+2} ve Na^{+} kanallarının aktivasyonu ile birlikte terminal membran depolarizasyonu ile karakterizedir. Sonuçta Ca^{+2} ve Na^{+} iç akımı kendi kendini tüketen (katabolik) intrasellüler süreçlerin başlamasına yol açar. Ca^{+2} , lipid peroksidazlar, proteazlar ve fosfolipazları aktive ederek serbest yağ asitlerinin ve serbest radikallerin intrasellüler konsantrasyonunu artırır²⁶. Kaspazlar (ICE benzeri proteinler), translokazlar ve endonükleazların aktivasyonu biyolojik membranlar ve nükleozomal deoksiribonükleik asit (DNA)'da DNA fragmentasyonu ve DNA tamirinin inhibisyonu gibi ileri yapısal değişiklikleri başlatır. Bu olaylar birlikte vasküler ve sellüler yapıların membran parçalanmasına ve sonunda programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) yol açar.

Mekanik yer değiştirme sonucu morfolojik yaralanma (örn. vasküler distorsiyon), oteregülasyonun bozulunca hipotansiyon, nitrik oksit veya kolinerjik nörotransmitterlerin yetersizliği ve prostaglandinin indüklediği vazokonstriksiyonun artması posttravmatik iskeminin mekanizmaların içinde yer alır²⁷.

Metabolik bozulmanın hızı primer sebebin şiddetine bağlıdır. Metabolik disfonksiyonu olmayan veya çok az olanlarla karşılaştırıldığında metabolik hızları düşük olan hastalarda sonuçlar daha kötüdür. Travma sonrasında serebral metabolizmada azalma solunum hızı ve ATP üretiminde azalma, mevcut nikotinik koenzim havuzunda ve intramitokondriyal Ca^{+2} yükünde azalma ile mitokondriyal disfonksiyona yol açan primer nedene bağlıdır. Metabolik bozulmayı düzeltme girişimi olarak hiperoksi kullanımı tutarsız sonuçlar ortaya çıkarır²⁸. Serebral metabolik gereksinimdeki azalmalar SKA'nda azalma ile ilişkili olabilir veya olmayabilir²⁹. Alternatif bir fizyopatolojik olay olarak glukoz hipermetabolizması olabilir. Bunu geçici de olsa ardışık nöroeksitasyonlar ile birlikte SKA'daki artışların yeterince karşılayamadığı (eş

zamanlı) masif transmembran iyon iç akımları yönetir. Bu tip akım metabolizmasındaki eşleşmeme sekonder iskemik sebeplerin gelişimini destekler.

Travmatik beyin yaralanması olan hastalarda doku hipoksisinin insidansı, süresi ve genişliği, sonucun kötü olması ile uyumludur. Beyinde oksijen yoksunluğu ardından sekonder beyin hasarı, SPB veya KİB normal olsa bile ortaya çıkabilir. Beyin dokusu oksijen basıncı parametresini KİB veya SPB kılavuzluğundaki tedavi algoritmaları ile birleştiren klinik protokoller oksijen taşınması ve oksijen ihtiyacı arasındaki etkileşim hakkında önemli bilgiler sağlamış, tedavi kişiye göre kritik beyin dokusu oksijenasyonuna dayandırıldığında sonuçların iyileştiğini göstermiştir³⁰. Travmatik beyin yaralanması, iskemik reperfüzyon yaralanması ile benzerlikler gösteren karmaşık bir immünolojik, enflamatuvar doku yanıtı yelpazesine neden olur. Hem primer hem de sekonder nedenler proenflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serbest radikaller ve kompleman dahil olmak üzere hücrel mediyatör salınımını aktive eder. Bu süreçler kemokinleri ve adezyon moleküllerini indükler ve sonrasında immün ve glial hücreleri paralel ve sinerjik olarak harekete geçirir³¹. Aktive polimorfonükleer lökositler, adezyon moleküllerinin aracılığı ile hem defektif hem de sağlam endotel hücre tabakalarına yapışır. Bu hücreler makrofajlar ve T-hücre lenfositlerinin yanı sıra yaralı dokuya sızarlar³². Bu enflamatuvar sürece yanıt olarak yaralı ve komşu doku yok edilir, saatler, günler ve haftalar içinde astrositler, mikrofilamentler ve nötrofinler üreterek skar dokusu sentez ederler. Yaralanmadan sonraki saatler içinde tümör nekroz faktörü, interlökin-1 β ve interlökin-6 gibi proenflamatuvar enzimlerin miktarı artar. Doku hasarının ilerlemesi direk olarak nörotoksik mediyatörlerin salınımına veya indirek olarak nitrik oksit ve sitokinlerin salınımına bağlıdır. Vazokonstriktörlerin biraz daha salınması (prostaglandinler ve lökotrienler), lökosit ve trombosit adezyonu ile mikrovasküler yapının obliterasyonu ve ödem oluşumu, doku perfüzyonunu daha da azaltır ve ardından sekonder beyin hasarını şiddetlendirir³³.

Eksitator Aminoasit Hipotezi

Mevcut hipotezin en büyük varsayımı hücrel hasarı ilk tetikleyen

eksitatör amino asit salınımı olduğu düşüncesidir ve eksitotoksik hasar olarak tariflenmektedir. Travma esnasında yüklü miktarda salınan çok sayıda nörotransmitter hücre hasarını başlatır ve ana nörotransmitterler glutamat ve aspartattır. Bunlar eksitasyondan sorumlu oldukları halde nörotoksisitenin de potansiyel kaynağıdır. Glutamat predominant eksitatör nörotransmitterdir ve son yıllarda üzerinde en çok çalışma yapılmış amino asittir. Glutamat'ın üç tip inotropik reseptörü vardır; N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kompleksi, AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate) reseptörleri, G protein bağlı metabotropic reseptörleri, kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içinde birikmesine neden olur³⁴. Glutamat salınımının artışı ve geri emiliminde bozulma ile eksitatör ileti tetiklenir.

Travma, iskemi, epilepsi ve benzeri patolojik süreçler sırasında Eksitatör aminoasit (EAA) salınımı ve buna bağlı olarak öncelikle AMPA reseptör kanal yoluyla Na^+ hücre içine girer, hücrede şişme ortaya çıkar. İkinci aşama hücre içine normalin üzerinde Ca^{+2} giriştir ki, bu NMDA reseptör kanalları aracılığıyla gerçekleşir³⁵. Hücre içindeki Ca^{+2} artışı lipolitik (lipaz ve fosfolipaz) ve proteolitik (Calpain I ve diğer Ca^{+2} bağımlı proteazlar) enzimleri aktive edecektir. Proteolitik enzimlerle hücre zarı ve iskeletini oluşturan yapılar yıkılırken, lipolitik enzimler ise nöron membranındaki fosfolipidleri parçalarlar. Bu olay kısır bir olay olan araşidonik asit (AA) döngüsünü başlatır. AA enzimler aracılığı ile okside olur ve prostoglandinler (PG); PGE2, PGD1, PGF1, PGF2, PGG2, prostasiklin, lökotrienler ve değişik hidroksi türevlerine dönüşür. Bu süreci takiben oluşan serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu sonucu hasar ilerler ve nöronun ölümü ile sonuçlanır³⁶.

Serbest Radikaller

BH'nda iskeminin ilk anından itibaren etkileri başlayan serbest radikaller (SR), reperfüzyonun oluşması ile SR oluşumu ve etkileri artmaktadır³⁷. SR kendilerini aktif hale getiren, dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Bir, iki veya üç elektronun O_2 ile reaksiyona girmesi sonucu sırasıyla; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) meydana gelir. H_2O_2 serbest radikal değildir ancak hidroksil radikaline dönüşür. Lipid, protein ve DNA molekülleri ile reaksiyona giren

hidroksil radikali ise oldukça toksik bir yapıya sahiptir³⁸. Serbest radikaller kimyasal olarak güçlü reaktif moleküllerdir. Serbest radikaller hücrenin savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazlarsa serbest radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerek yeni serbest radikallerin olduğu zincirleme bir reaksiyonu başlatırlar³⁹.

Travmatik beyin yaralanmasında, büyük lipit içeriği ve yüksek oranda oksidatif metabolizması nedeniyle beyin, oksijen radikalleri tarafından oluşturulan hücresel destrüksiyon için iyi bir hedeftir. Araşidonik asit döngüsü travmatik yaralanmayı takiben serbest radikallerin oluşmasında en önemli yoldur. Özellikle, EAA salınımına bağlı olarak kalsiyum açığa çıkması sonucunda zararlı proteaz ve lipazların artışı olur (fosfolipaz A₂, lipooksijenaz ve siklooksijenaz). Bu enzimler tromboksan A₂, prostoglandin, lökotrien ve serbest yağ asitlerinden araşidonik asit oluşturur. Bu ürünlerin yıkılmasındaki döngüde serbest oksijen radikalleri üretilir. Hipoksantin-ksantin yolu kafa travmasını takiben serbest radikal kaynağı olarak ikinci önemli yoldur. EAA döngüsü ile tetiklenir, kalsiyum tarafından aktive edilen proteoliz ksantin dehidrogenazi ksantin oksidaza çevirir, sonuçta hipoksantin oksidasyonu gerçekleştirilir ve ürik asitle birlikte aynı zamanda oksijen radikalleri oluşur .

Travmatik beyin hasarında oluşan lipid peroksidasyon son ürün olarak malonildialdehid (MDA)'i meydana getirir. MDA hücre zarından kolayca geçer ve hücre içinde Schiff bazlarıyla birleşerek, lipofuksin şeklinde sitoplazma içinde toplanır. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar, MDA'nın genotoksik ve mutajenik etkileri olduğunu ortaya koymuştur .

Nitrik oksit, endotel kökenli bir ajandır. Nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentezlenir. İskemi gibi olaylarda bu enzimin alt tipi olan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ile meydana gelir⁴⁰. Reperfüzyondan sonra iskemik ortamda varolan O₂⁻ ile NO'un tepkiye girmesi ile daha toksik bir molekül olan peroksinitrit ortaya çıkar ve KBB hasarlanmasında büyük rol oynar⁴¹.

Beyin dokusu SR'lerin oluşturduğu hasara daha yatkındır. SR oluşumunu tetikleyen demir iyonu açısından beyin zengin bir dokudur. Aynı zamanda gri ve beyaz cevherde yüksek oranda askorbik asit bulunur. Tek başına antioksidan etkisi olan askorbik asit, travma ve iskemi sonucunda damar dışına çıkan demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek SR oluşumunu artırır. SR'ye karşı

koruyucu olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitesi ise sınırlı olması nedeniyle hasara yatkınlık artmaktadır³⁷.

Yoğun bakım ünitelerinde ölümün temel nedenlerinden olan sepsis ve septik şoktan başlıca sorumlu olan gram negatif bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu endotoksin ve lipopolisakkarid, konakçı cevabında önemli rol oynar ve inflamatuvar süreci tetikler. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen reaktif oksijen türevleri, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi proinflamatuvar mediatörlerde artışa yol açar. Bu nedenle, reaktif oksijen türlerinin aktivasyonu, endotoksemi ve septik şoktaki doku hasarından sorumlu olabilir. Oksidatif stres oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Bu durum normal antioksidan defansın kaybı ve/veya vücutta serbest radikallerin artmasından dolayı olabilir. Ciddi enfeksiyonlu hastalarda antioksidan kapasite kötüleşebilir ve serbest radikal hasarına bağlı metabolik ürünlerin yüksek seviyeleri gözlemlenebilir.

Apopitoz

Travmatik beyin yaralanmasından sonra nekroz ve apopitoz (programlanmış hücre ölümü) şeklinde iki farklı hücre ölümü tipi görülebilir. İlk olarak 1972 yılında tanımlanan apopitoz, programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilmektedir⁴¹. Travma ve iskemi sonrası gelişen enzimatik aktiviteler, lipid peroksidasyonu, SR aktivitesi ile DNA hasarı gelişmekte ve apopitoz tetiklenmektedir³⁷. Apopitozda en önemli değişiklik nükleusda gerçekleşir; kromatinin kondansasyonu ile nükleus büzülür ve bunu nükleus membranının kaybı ve nükleer materyalin parçalanması izler⁴². Nekroz ve apopitoz BH'da görülen iki hücre ölümü şeklidir. Apopitoz daha çok nekrotik dokuların etrafındaki hasarlanmış bölgelerde gözlenmekte, reperfüzyonun başlaması ile mikrodolaşımın durduğu bölgelerde de izlenmektedir⁴³.

Reperfüzyon Hasarı

Nöronal dokuda iskemi sona erdikten sonra dolaşımın tekrar başlaması (reperfüzyon) ile reperfüzyona bağlı doku hasarının geliştiği ortaya konmuştur. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durum için zaman aralığı diğer

organlara göre nöral doku için belirgin derecede kısadır^{41,42}. Reperfüzyon hasarında; SR oluşumu, inflamatuvar hücrelerin göçü ve sitokin salınımı suçlanmaktadır. Reperfüzyon sonrası özellikle hipokampüsün CA1 bölgesinde endoplazmik retikulum içinde "katlanmamış protein yanıtı" (unfolded protein response) olarak bilinen sistemin aktive olarak apoptozu arttırdığı vurgulanmaktadır⁴⁴.

" No-Reflow" Fenomeni

BH'de perfüzyon düzeldiği halde bazı bölgelerde kan akımı olmamakta ya da yetersiz kalmaktadır. "No-reflow" fenomeni olarak bilinen bu durumda; ana arterde dolaşım sağlansa bile mikrodamarlar düzeyinde dolaşım sağlanamamaktadır. Bu fenomende mikrodamarlarda meydana gelen endotel ödemi, lökosit ve eritrositlerin agregasyonu ile kan akımına blok oluşmakta ve doku hipoperfüzyonu devam etmektedir. Sonuçta, dokudan uzaklaştırılmayan bu toksik maddeler ile hasar derinleşmektedir, mitokondirilerde hasar ve disfonksiyon görülmektedir⁴⁵.

İzole Kafa Travmasında Enfeksiyon Gelişimi

Kafa travması (KT) sonrası ortaya çıkan enfeksiyonları travmaya özgü olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırabiliriz. Travmaya özgü enfeksiyonlar; kafatası kaidesi kırıkları sonucu rinore ve otoreye bağlı olarak gelişen menenjit, meningo-ensefalit, ventrikülit, subdural ampiyem, intraserebral apse, kirli saçlı deri yaralanmalarına bağlı gelişen saçlı deri apsesi, subgaleal apse, kranyum kemiklerinin osteomyeliti, dural sinüs trombozları, kavernöz sinüs trombozu, epidural apse ve serebrittir. Hastane enfeksiyonları ise (nozokomiyal enfeksiyonlar) KT'na özgü olmayan enfeksiyon grubunu oluşturur. Bunlar elişen idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, bası yaraları, sepsis, vb enfeksiyonlardır⁴⁶.

Hastanede yatış shasta hastaneye başvurulduğunda inkübasyon döneminde olmayan, daha sonra güresinde uzama ile ilgili yapılan çalışmalara göre ek yatış süresi 4-33,5 gün arasında bildirilmektedir ve ortalama 10-20 gün arasında değişmektedir. Değişik çalışmalarda ortalama olarak bakteriyemilerin

7-21 gün, cerrahi alan enfeksiyonlarının 7-8 gün, idrar yolu enfeksiyonlarının 1 gün, ventilatör ilişkili pnömonilerin (VİP) 6 gün ek yatış süresine neden olduğu ortaya konulmuştur⁴⁷. VİP hastanede yatış süresini 3-5 gün arasında uzatır, tedavi maliyetini artırır ve ölüm sıklığını 2 kat artırır⁴⁸.

Giriş glasgow koma skoru ve yatış süresi, enfeksiyon oluşmasında önemli bir risk faktörüdür.

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Menenjit sıklığı kafa travması sonrası %0,4-31 arasındadır⁴⁹. Aarabi ve ark.'ları BOS fistülü olduğunda enfeksiyon oranının 20 kat arttığını bildirmiştir⁵⁰.

Ventrikülostomi kateterlerinin varlığında %22'ye varan enfeksiyon oranı bildirilmesine karşın, epidural kateterlerde enfeksiyon sıklığı çok daha düşüktür. Bazı çalışmalarda ventrikülostomi kateterinin enfeksiyon sıklığını %5 arttırdığı bildirilmiştir⁵¹. Beer ve ark.'nın yaptığı 23 hastalık bir çalışmada eksternal ventriküler drenaj takılması ile ventrikülomenenjit ortaya çıkma oranı %8,1 olarak bildirilmiştir⁵². Miller ve Jennett tarafından 400 hasta grubunda yapılan bir çalışmada 44 Merkezi Sinir Sistemi (MSS) enfeksiyonu saptanmıştır. Bunlardan %3,8'i beyin apsesi, %4,2'si yara yeri enfeksiyonu ve %2,2'si menenjittir⁵³. Miller ve Jennett 400 vakalık çökme kırığı serisinde sadece 3 olguda subdural ampiyem rapor etmişlerdir. Subdural ampiyemin ölüm oranı %25-40 ve yaşayanlarda %25-40 oranında epilepsi sekeli kalır⁵³.

Ateşli silah yaralanmalarında ve beyin dokusu içinde kemik fragmanlarının kaldığı olgularda beyin apsesi oluşma oranı %4-70 arasında bildirilmiştir⁵⁴.

Beyin apsесinin tedavisi; sık BT kontrolü altında kan-beyin bariyerini geçen ve BOS'ta iyi diffüzyona uğrayan antibiyotikler, ödem ve kafa içi basınç (KİB) artışına karşı uygun medikal tedavi, burr hole aspirasyonu ve dekompresyon cerrahisidir.

Hastane Enfeksiyonları

Yatan hastaların %3,1-14,1'inde hastane enfeksiyonu (HE) geliştiği saptanmıştır, ABD'de hastane enfeksiyonlarının yatış süresini ortalama 4 gün uzattığı, direkt olarak yılda 60.000 ölüme yol açtığı ve 40 milyardan fazla harcamaya neden olduğu tespit edilmiştir⁴⁶.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da hastaların %5-35'te bir veya daha fazla hastane enfeksiyonu geliştiği, yatış süresini ortalama 20 gün uzattığı ve hasta başına 1582 dolar fazla harcamaya yol açtığı saptanmıştır⁵⁵.

1992-1997 yılları arasında ABD'de yapılan çok merkezli 181.993 olguluk bir çalışmada hastaların; %31'inde üriner enfeksiyon, %27'sinde pnömoni ve %19'unda bakteriyemi görülmüştür. Santral kateter takılan hastalarda bakteriyemi sıklığı %87, mekanik VİP gelişmesi %86 ve üriner katetere bağlı idrar yolu enfeksiyonu gelişme oranı %95 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık %30'unda HE geliştiği, değişik çalışmalarda bu oranın %9-37 arasında olduğu görülmüştür⁵⁶. Ciddi kafa travmalı hastalarda bu oran diğer travma grubu hastalardan daha yüksek bulunmuştur (%41-82)⁵⁷.

Enfeksiyon Riskini Arttıran Faktörler

Travma hipermetabolik bir sürecin ortaya çıkmasına ve görece nutrisyonel bir eksikliğe yol açar. Bu durum yara iyileşmesini geciktiren ve konak savunmasını bozan bir faktördür. Aynı zamanda travma ya da kanamanın direk etkisiyle bağışıklık sisteminde bozulma ortaya çıkar. Travmaya bağlı olarak makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması, kompleman aktivasyonu, serum kompleman seviyelerinin düşmesi, aktive kompleman ürünlerinin artışı, spesifik antikor yapımının (özellikle IgM) azalması, Tümör Nekroz Faktör, İnterlökin, IL-6 ve IL-1 seviyelerinin artışı, IL-2 ve İnterferon (İF) gamma seviyelerinin ise azalması söz konusudur. Kafa travması geçiren hastalara verilen kortikosteroidler immüniteyi daha da zayıflatır⁵⁸.

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonları arasında en sık görülen enfeksiyondur (%40) ve olguların yaklaşık %80'inde idrar sondası ile ilişkilidir, yani komplikedir. Sıklık 2-4 gün arasındadır ve en sık etkenler gram negatif çomaklar (GNÇ) ve enterokoklardır⁵⁵. Erben ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kateter kullanımına bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyon oranı %87,9 olarak bulunmuştur⁵⁹. Üriner sistem enfeksiyonlarında %3 oranında sekonder bakteriyemi olabilmektedir. Travmalı hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarından kaçınmak için sondanın çıkartılması, prezervatifi sonda kullanılması veya aralıklı sonda kullanımı gündeme gelmelidir.

Pnömoni

Travmatik beyin hasarı olan hastalarda sıklığı en fazla artan enfeksiyonlardır ve en sık izole edilen etken *Acinetobacter spp*'dir. Kafa travması, toraks travması, immobilizasyon, hipotansiyon ve entübasyonun acil olarak yapılmış olması, pnömoni ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Orofarenks ve üst gastrointestinal sistemi kolonize eden bakterilerin aspirasyonu sonucu gelişir. Komadaki hastalar, olasılıkla aspirasyon nedeniyle pnömoni için yüksek risk altındadır bu hastalarda %42'ye varan pnömoni sıklığı bildirilmiştir⁶⁰. VİP yoğun bakım ünitelerindeki en sık rastlanan HE'dur.

VİP hastanede yatış süresini ortalama 3-5 gün uzatır, tedavi maliyetini artırır ve ölüm oranını 2 katına çıkarır⁴⁸. ABD'de HE pnömonilerin ölüm oranı %30-33 olarak bildirilmiştir. İlk günlerde pnömoninin en sık etkeni *Haemophilus Influenzae*'dir, diğer sık nedenler GNÇ ve *Staphylococcus Aureus*'dur⁴⁶. Lansford ve ark.'nın 331 hastalık çalışmada VİP saptanan hastaların ortalama yatış süresi 38,7 gün, yoğun bakım biriminde ortalama yatış süresinin 27,6 gün, tedavi maliyetinin 371.416 dolar ve ölüm oranının %7,5-20 olduğu bildirilmiştir⁶¹.

Pnömoniden korunmada en önemli faktör hastanın kısa sürede ekstübasyondur. Yapılan bir çalışmada da VİP'li hastalarda topikal klorheksidin kullanımı ile antibiyotik kullanımında 40.000 dolar tasarruf sağlanmıştır⁴⁸. Baş elevasyonu, klorheksidin ile oral dekontaminasyon, sedasyon ve

gastrointestinal koruma uygulanan bir çalışmada VİP oranı yıllık 159 hastadan 68 hastaya, ventilatör günü ise 10,0/1000'dan 4,3/1000'e düşmüştür⁶². HE tedavisinde immünomodülatör tedavi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

Kateterle İlişkili Enfeksiyon

Damar içi kateter enfeksiyonları, acil olarak yerleştirilme gerekliliği, travma yaralarına yakınlık ve sık manipülasyon durumlarında önemli bir sorun oluşturmaktadır. En sık etkenler S. Aureus ve koagülaz negatif stafilocoklardır. Yıldırım ve ark.'nın santral kateter takılan 186 olguluk serilerinde enfeksiyon oranı %3,2 olarak bildirilmiştir⁶³. Damar içi katetere bağlı enfeksiyon gelişme riski %1 civarındadır⁵⁵. Tedavide uygun antibiyoterapinin yeri tartışmasıdır. Kateterler 4. günde çıkarılmalı, gerekiyorsa başka bir yerden takılmalıdır⁶⁴. Steril tekniğe uyulması ve klorheksidin solüsyonu uygulanmasının yararlı bulunmuştur⁶².

Kafa Travmasında Operasyon Sonrası Enfeksiyon Gelişimi

Travmatik beyin hasarı sonrasında nöroşirurjikal girişim geçiren yoğun bakım hastalarında görülen en sık enfeksiyon, yaklaşık %40 oranında görülen alt solunum yolu enfeksiyonu ile VİP'dir ve sıklıkla etken Acinetobacter spp.dir. Diğer bakterilerle oluşma oranı %19'dur. İkinci sırada en sık Psödomonas Aeroginosa etken olmakla birlikte üriner yol enfeksiyonlarıdır ve %23 oranında görülür. Sonrasında cerrahi alan enfeksiyonları, menenjitler ve katater nedenli enfeksiyonlar gelir. Beyin omurilik sıvısı fistülü nedeniyle, santral sinir sistemi enfeksiyon sıklığı da diğer nöroşirurjikal rahatsızlığı olan hastalara göre anlamlı derecede artmıştır.

Bakteriyemi

Bakteriyemi yoğun bakım ünitesinde insidansı artan, olasılıkla damar içi kateter kullanımının artmasına ikincil bir durumdur. ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada HE kan akımı enfeksiyonları oranı %21,6 olarak

bulunmuş ve bunun da 10.000-20.000 AD arasında maliyet artışı getirdiği saptanmıştır⁶⁵.

Bakteriyemi önemli bir ölüm ve hastalanma nedenidir. Buna rağmen sepsis, bakteriyemili hastaların küçük bir bölümünde görülür.

VİP olguları %26-56, idrar yolu enfeksiyonları %30-59 ve kan dolaşımı enfeksiyonları %31-44 oranında azalmış olup, yanı sıra getirdiği maddi katkı da oldukça yüksek düzeydedir⁴⁷. Basit bir el yıkama programı bile HE oranını %66'dan %48'e düşürmüştür⁶².

Sepsis

20. yüzyılın sonlarına kadar klinik olarak tarif edilmiş olan sepsis, yoğun bakım ünitelerindeki modern yaklaşım ve gelişmelere rağmen hala yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda her yüzbin kişiden yaklaşık 30'u sepsisten kaybedilmektedir, bu yaklaşık her yıl 750 bin kişi anlamına gelmektedir⁶⁶.

Yoğun bakım hastalarında şiddetli enfeksiyon ya da sepsis gelişimi demek, hastanede yatış süresinin uzaması, organ hasarı, fiziksel ve mental becerilerde gerilik ve ölüm demektir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 5 milyon dolar bu nedenlerle kaybedilmektedir⁶⁷.

Sepsiste, patojenin kana direk penetrasyonu sonucunda birçok organ ve sistem öncelikle aşırı inflamatuvar yanıt nedeniyle tehlike altındadır. Ancak, sepsisin bir kısmı immün sistemin baskılanması sonucu olmaktadır. Sepsisin ortaya çıkmasında ve devamında tek bir sinyal, mediyatör, patojen ve yolak yoktur. Özellikle koagülasyon sistemi gibi birçok yaşamsal parametre tehdit altındadır, bu yüzden şiddetli sepsiste aktive protein C gibi koagülasyon sisteminde kullanılan yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

Şiddetli sepsis, yoğunbakım hastalarında yaygın, pahalı ve fatal bir durumdur. Birçok hastalık için 5 yıllık sağkalımlara göre hastalar değerlendirilirken, sepsisli hastalar 28 günlük sağkalıma göre değerlendirilmektedir. Sepsis görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazla ancak aradaki ayırım tam olarak tanımlanamamıştır. Irk diğer önemli bir risk faktörü olarak saptanmış olup Amerikan Birleşik Devletlerinde beyaz olmayan ırkda, özellikle Afrika kökenlilerde yüksek saptanmıştır, bu da genetik faktörlerin

etyolojideki önemini göstermektedir⁶⁸. Yaşlılarda sepsis daha fazla görülmekle birlikte sepsis vakalarının %65'i 65 yaş üstündedir ve bunların yaklaşık %12 si taburcu olabilmektedir. Yaşlılarda komorbid hastalıklar varsa mortalite 2.3 kat artar.

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda tanımlamalara göre yeni sepsis tanımlaması, enfeksiyona konak yanıtın bozulması ile ortaya çıkan yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur, ayrıca hastaların SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) değerlerinin 2 ve üzerinde olması gerekmektedir⁶⁹.

Sepsis sıklıkla bakteriyel, nadiren de viral ve fungal nedenlerle ortaya çıkar. 2016'dan önce sepsis, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), septik şok, şiddetli sepsis tanımlamaları var iken, 2016'dan sonra sadece sepsis ve septik şoktan bahsedilmektedir. Ancak, septik şok tanımı olarak yine de yeterli sıvı resusitasyonuna karşın OAB (ortalama arteriyel basınç) değerinin 65mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması önerilmektedir. Özellikle immün sistemin henüz tam gelişmediği yenidoğan dönemi ve immün sistemin zayıfladığı 65 yaş üzeri populasyonda, ağır kafa travmalı ve multitravmalı hastalarda, HIV gibi komorbid hastalığı olanlar, kronik böbrek hastalıkları, immunosupresif tedavi alanlar, operasyon geçirenler, hiposplenik ve diyabetik olgularda daha sık karşılaşılmaktadır. En yüksek mortalite siroz ve metastatik hastalığı olanlardır.

Adaptif immüitenin azalması sepsis patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Fransa'da yapılan bir araştırmada immünsüprese hastalarda şiddetli sepsis oranı 2.8 kat artmıştır. Ayrıca travmalı hastalardaki transfüzyonlar immünsupresyon yoluyla sepsis için predispozandır.

Travmatik Beyin Hasarında Sepsis

Travmalı hastalarda sepsis epidemiyolojisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Travma hastaları nozokomiyal enfeksiyonlar ve cerrahi alan enfeksiyonları açısından, rinore ve otoresi olan kafa tabanı kırıklarında menenjit açısından ve dolayısıyla sepsis açısından risk altındadır. Yapılan birçok

çalışmada gösterildiği gibi diyabet, hipertansiyon gibi diğer sistem hastalıkları eşlik ettiğinde bu risk daha da artar⁷⁰.

Travmatik beyin hasarı olan hastalarda bilinç kaybının derecesiyle ilgili olarak aspirasyona bağlı enfeksiyon riski artmıştır. Ayrıca travma esnasında travmatik beyin hasarı nedeniyle katekolamin deşarjı artar ve immün sistemi düzenleyen sempatik sistem aktive olur. Bu da immün süpresyonu tetikler. Bu durum beyni inflamatuvar hasardan korumak içindir. Ancak bu durum enfeksiyon riskini artırır⁷¹. Şiddetli kafa travmasında enfeksiyon insidansı, hafif orta kafa travmalarına göre belirgin artar. Yedi günden uzun süre yoğun bakımlarda yatan travmatik beyin hasarı olan hastalarda risk, daha kısa süreli yatışlara göre artmıştır⁷². Travmatik beyin hasarı olan hastalarda kazanılmış enfeksiyona neden olabilecek, sepsise ilerleyebilecek ve sekonder hasarlara neden olabilecek immün denge bozulmaları olur. Mortalite ve morbidite doğal olarak artar. Bu durum şiddetli kafa travmasında yaygın görülür^{73,74}. Ancak şiddetli kafa travmasında sepsis epidemiyolojisini anlatan belirli sayıda lokal çalışma bulunmaktadır. Bu yüzden ırk, cinsiyet üzerine genelleme ve insidans belirtmek yanlıştır^{75,76}.

Travma Hastalarında Sepsis Patofizyolojisi

Travma sonrası geç ölümlerin en sık nedeni sepsisdir, çünkü travma enfeksiyona yatkınlığı artırır. Travmatik beyin hasarında enfeksiyon ilişkili mortalite oranları %28'e kadar ulaşmaktadır⁵⁷.

Transfüzyon, hipotansiyon, uzun süre ventilatör desteği septik komplikasyonlara neden olur. Ayrıca, travmalı hastalarda diğer hastalara göre sepsis insidansı %3 daha fazla görülür. İmmün baskılanma da bunun için bir risk faktörü olabilir.

Yoğun bakım hastalarında invazif girişime bağlı katater enfeksiyonu %20-30 civarındadır. Arter ve santral venöz kateterler, en sık enfekte olan kısımdır. Bazı kliniklerde bu hatlar beş günde bir değiştirilir. Predominat enfeksiyon Stafilokokus Aureus'dur. Tanı için; pozitif katater kültürü, pozitif kan kültürü, sebebi açıklanamayan bakteriyemi bulunmalıdır.

Travma sonrası multifaktöriyel nedenlerle hücresel ve humoral immünitede değişiklikler olur. T lenfosit hücre düzeyi düşüktür. Hasardan

sonra 24 saat gibi kısa bir sürede T lenfosit hücre sayısı azalır. Major travma sonrası lenfosit fonksiyonlarında da belirgin gerileme olur ve bu durum ilk on gün sürebilir. B lenfosit hücrelerindedeki minimal değişiklik olur. Ek olarak nötrofil kemotaksisinde saatler içinde azalır. Nötrofillerin bakterisidal etkisi ve oksidatif metabolizması da azalır.

Travma sonrasında, nötrofiller tarafından bakterilerin tanınmasını sağlayan, immun sistemin en önemli basamaklarından birini sağlayan, makrofajlar tarafından gerçekleştirilen ve bakterilerin ölmesini sağlayan opsonizasyonda azalır. Böyle durumlarda ortaya çıkan fagositozu, lökosit aderensini, monosit kemotaksisini stümüle eden klasik yol dışında, komplemanlar tarafından sağlanan alternatif yola da baskılanır.

İmmunolojik yıkımın en önemli nedenlerinden biride beslenme durumundaki bozulmadır. Sekonder immün zayıflamaya neden olan bir diğer durumda protein enerji malnutrisyonudur.

Sepsiste Tanı

Sepsis tanısı etkenin izolasyonu ve laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Hızlı tanı, erken tedavi için oldukça önemlidir. Bu uygun tedavi başlanması, morbidite mortalite azaltılması ve hastane yatış gününün kısaltılması için oldukça önemlidir. Tanıda altın standart kan kültürü pozitifliğidir.

En erken 48-72 saatte pozitif kan kültürü olur. Antibiyotik kullanan hastada zor üreyen mikroorganizmalarda etken izolasyonu daha zordur.

Etkenin izolasyonuna yönelik testler kan kültürü ve enfeksiyon odağını tespit etmeye yönelik olmakla birlikte; hibridizasyon, amplifikasyon, post amplifikasyon, nükleik asit dışı yöntemler gibi moleküler yöntemleri de içerir. Ayrıca serolojik testler de mevcuttur.

Sepsis Tanısında Biyomarkırlar

Sepsis tanısında yol gösteren 180'den fazla biyomarkır tanımlanmıştır, çok sayıda da mediyatör tanımlanmıştır (Tablo 1).

A)Proinflamatuvar markırlar

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerde IL-6 başta olmak üzere diğer sitokinlerin stimülasyonu ile sentezlenir. Enfeksiyon sonrası kanda 4-6 saat sonra artar, maksimum düzeye 36-50 saat sonra ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir, ancak enfeksiyon, travma gibi durumlarda spesifik olmayan akut faz yanıtı ile yine yükselir⁷⁷.

Ateş ve CRP yoğun bakım hastalarının enfeksiyonunun tanısında önemli iken beyaz küre için aynı şeyin söylenmesi mümkün değildir⁷⁸.

Yoğun bakıma alınışta CRP konsantrasyonu 10 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda 48 saat sonra CRP düşme eğilimi gösterirse mortalite %15,4 iken, CRP seviyesi yükselen hastalarda mortalite %60,9 bulunmuştur⁷⁷.

CRP seviyesi 10 mg/dl'nin üstünde olanlar CRP seviyesi 1 mg/dl'nin altında olanlara göre daha yüksek solunum (%28-%65), renal (%3,6-16) ve koagülasyon bozukluklarına sahiptir⁷⁷.

Prokalsitonin (PCT): 116 aminoasit içeren, 13 kDa ağırlığında bir proteindir ve ilk kez 1993'de tanımlanmıştır. Tiroid C hücrelerinden salgınır, normal değeri 0.1 ng/ml'nin altındadır. İnflamasyon sonrası 2-4 saat içinde artmaya başlar, 14 saat sonra maksimum düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü 24 saattir. Enfeksiyon dışında travma, pankreatit, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi durumlarda da artar. KBY' de prokalsitonin düzeyi artar, bu nedenle KBY' de normal değeri 1.5 ng/ml olarak kabul edilir⁷⁹.

PCT tanıya yardımcı testler arasındadır ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek bulunur. Tek başına tanı testi olarak önerilmemelidir. Testin duyarlılığı %77, seçiciliği %79'dur.

Sitokinler: Sepsis patogeneğinde sitokinler önemli role sahiptir. Tanı açısından bakıldığında enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da artış nedeni ile duyarlılıkları düşüktür. IL-2 ciddi sepsisin, IL-2, IL-1 beta ve IL-8 septik şok göstergeleridir⁸⁰.

Endotelial Proteinler :

Anjiopoetin, endokan, adrenomedulin gibi endotel kaynaklı endotelial proteinler hem tanı hem tedavi açısından yararlı proteinlerdir.

B) Diğer Biyomarkırlar

Koagulasyon Sistemi: Protein C, antitrombin 3, trombomodulin, aPTT, D-dimer

Hücre Yüzey Markırları: CD10, CD11, CD14, CD18, CD40, mHLA-DR

Mikro RNA(miRNA): 19-24 nükleotid içeren kodlanmış RNA parçaları

Biyomarkırların Kombine Kullanımı: STREM-1, CD64, PCT

İmmunmodülatuvar: Lenfosit kaybı, düzenleyici T hücreleri(Treg), BTLA, CTLA-4

Hücre Yüzey Reseptörleri: CD64, sCD14, TREM-1, dolaşan serbest DNA (cfDNA), sitokin/kemokinler

Tablo 1: Sepsiste Mediyatörler

Hücre	Proinflamatuvar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Anti-inflamatuvar Mediyatörler
Monosit/Makrofaj	TNF α , IL-1, IL-8, IFN γ , Doku faktörü, Prostonoidler, Lökotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, Süperoksit, TNF α , IL-1		BPI Defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	TNF α , IFN γ	IL-12	IL-4, IL-10 sIL-2r
Endotel Hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, Doku faktörü		
Trombositler	Serotonin, Prostanoidler	PDGF	
Plazma Komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, Bradikinin	CRP, LBD(lipopolisakkarit bağlayıcı protein)	

Laktat Düzeyi ve Sepsis

Laktat, sepsisli hastalarda doku hipoksisinin göstergesidir. Serum laktat düzeyinin >1 mmol/L olması hiperlaktatemi olarak tanımlanır. Sepsiste laktat yüksekliği doku perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin, anaerobik metabolizma artışının göstergesidir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması ile laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de hiperlaktatemi ile sonuçlanır⁸¹. Organ disfonksiyonu için yararlı bir belirteç olmakla beraber sepsis ve septik şok hastalarında resusitasyon için bir sonlanım noktası olarak hizmet edebilir. SCCM / ESICM 2016 tanımlarına septik şoklu hastaları tanımlamak için dahil edilmiştir. Yüksek laktat septik şokta kötü prognoz göstergesi olduğundan, ilk değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle, sepsiste sağ kalım kampanyası ağır sepsiste erken hedefe yönelik tedavi paketi başlatmak için bir tetikleyici olarak uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam etmesini ve laktat düzeyinin ≥ 4 mmol/L olmasını önermektedir⁸¹.

Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım skorlama sistemleri, hastalığın şiddeti ve prognozunun takibi, organ fonksiyonlarındaki kayıpların derecesi ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Skorlama sistemlerinin diğer kullanım amaçları ise; klinik araştırmalarda bir standart oluşturmak, yeni tedavi yöntemlerinin başarısını ve takibini sağlamak ve YBÜ'lerin performansını karşılaştırmaktır⁸². Kullanılan skorlama sistemleri mortalite belirleyici "prognostic skorlama sistemleri" ve morbiditeyi değerlendiren "organ yetmezliği skorlama sistemleri" olarak iki ana bölüme ayrılabilir.

Skorlama sistemlerinde hastaya ait demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları kullanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, nörolojik durum, organ fonksiyonlarının laboratuvar parametreleri ve komorbid hastalıklar kullanılan veriler arasındadır. En çok bilinen ve sık kullanılan skorlama sistemleri; "Glasgow Koma Skalası", "Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation,APACHE)" , "Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score,SOFA)", "Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score,SAPS)", "Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiple Organ Dysfunction Score,MODS)" gibi sistemler olup, kliniklerin tercihlerine göre kullanılan daha bir çok skorlama sistemi mevcuttur (Tablo 2). Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir⁸².

Tablo 2: Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Skorlama Sistemleri ve Sınıflandırılması	
Prognostik Değerlendirme Skorları	Organ Disfonksiyonu Tanımlama
<ul style="list-style-type: none">• TISS/TISS 28* (Therapeutic Intervention Scoring System)• SAPS II/III* (Simplified Acute Physiology Score)• APACHE II/III* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)• MPM II* (Mortality Prediction/Probability Models)• GCS* (Glasgow Coma Score)• FOUR (Full Outline of Unresponsiveness)	<ul style="list-style-type: none">• SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment)• MODS* (Multiple Organ Dysfunction Score)• LODS* (Logistic Organ Dysfunction System)• ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)• TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)• Composite SAPS II/LODS
Trauma Değerlendirme Skorları	Hastalığa Spesifik Skorlamalar
<ul style="list-style-type: none">• AIS* (Abbreviated Injury Scale)• ISS* (Injury Severity Score)• TS (Trauma Score)• RTS (Revised Trauma Score)• TRISS* (Trauma Injury Severity Score)• ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)	<ul style="list-style-type: none">• ALI ve ARDS (MURRAY akciğer hasarı skoru)• Subaraknoid kanama (WFNS-Dunya Beyin Cerrahları Federasyonu Skoru)• Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması• Cerrahi-POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score)

*Yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri

Yaygın Olarak Kullanılan Skorlama Sistemleri

Glasgow Koma Skoru

1974 yılında Glasgow Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü beyin cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından yayınlanmıştır. Kafa travmalı hastalar başta olmak üzere nörolojik ve metabolik problemleri olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Glasgow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi %85 oranında doğru tahmin eder.

Skorlamada üç parametre kullanılır ve alınan yanıtlara göre puanlama yapılır. Düşük puan artmış nörolojik hasarı yansıtmaktadır. Elde edilen toplam skor, nörolojik hasarın derecesini gösterir. Buna göre; 13-14 hafif; 9-12 arası orta; 3-8 arası ağır hasarı gösterir⁸³ (Tablo 3).

Tablo 3: Glasgow Koma Skalası

Puan	Göz hareketleri	Sözel cevap	Motor Cevap
6			Emirlere uyar
5		Oryante	Ağrıyı lokalize eder
4	Spontan açık	Konfuze	Ağrı ile çeker (normal fleksör)
3	Sesli uyararla	Uygun olmayan	Anormal fleksör
2	Ağrılı uyararla	Anlamsız sesler	Ekstansör
1	Yok	Yok	Yok

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - APACHE II Skoru)

Knaus ve ark. tarafından fizyolojik ölçümlerin kullanılması ile hastalığın şiddetini belirlemek için ilk olarak APACHE I skorlama sistemi 1981'de düzenlenmiştir. APACHE I skorlama sisteminin revizyonu olarak 1985 yılında APACHE II kullanıma girmiştir⁸⁴.

Yedi organ sistemine ait 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir skala yardımı ile verilen 0-4 arası puanların toplamı Akut Fizyoloji Skorunu

(AFS) oluşturur. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılmasının, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılması esastır. Toplam Akut Fizyoloji Skoru hastalığın ciddiyetini gösterir. Rutin kullanım için karmaşık olan APACHE sistemi, yine Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenerek basit, klinik olarak daha kullanışlı bir sınıflama sistemi olan ve günümüze kadar en yaygın şekilde kullanılan APACHE II oluşturulmuştur⁸⁴ (Tablo 4).



Tablo 4: APACHE II Skorlama Sistemi

Fizyolojik deęiş kenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (Rektal)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Ort. Arter Basıncı	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Nabız	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum hızı	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksijenasyon a) Fio2: 0,5 A-aDO2(mmHg)	>500	350-499	200-349		<200				
b) fIO2 < 0,5 PaO2					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
SERUM SODYUM	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
SERUM POTASYUM	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
SERUM KREATİNİN	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
HEMATOKRİT	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
LOKOSİT(mm X 1000)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
NÖROLOJİK PUAN	15- GCS								
A) TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS)									
B) YAŞ PUANLARI <44 -0 45-54 -2 55-64 -3 65-74 -5 >75 -6	C) KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immun süpresyon öyküsü varsa; a) Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan b) Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.								APACHE II SKORU A()+B()+ C())=

Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment-SOFA)

SOFA skoru ilk kez 1994 yılında sepsisle ilişkili organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak tanımlandı⁸⁵. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden “ardışık organ yetersizliği değerlendirme skoru” olarak yeniden adlandırılmıştır. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. Altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir: solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistem. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. SOFA skorunun üç ve üzerinde olması organ disfonksiyonu olarak değerlendirilmektedir. SOFA skoru çok sayıda hastada yoğun bakım prognozunu değerlendirmek için uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Minimum SOFA skoru 0 iken maksimum SOFA skoru 24'tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar. SOFA değerlendirme skorları tablo 5'te gösterilmiştir.

2016 yılında düzenlenen “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3)” toplantısında yoğun bakım ünitesi dışındaki hastaları değerlendirmek ve sepsis açısından ölüm riski olan hastaları erken belirlemek amacıyla “solunum sayısı (Takipne ≥ 22 /dk), sistolik kan basıncı (Hipotansiyon ≤ 100 mmHg) ve mental durum değişikliği (GKS ≤ 13)” şeklinde üç parametreden oluşan yeni bir skora sistemi tanımlanmıştır. Bu skor kullanılmakta olan Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)'nin modifiye şeklidir ve quickSOFA (qSOFA) olarak isimlendirilmiştir. YBÜ dışındaki grupta hastane içi mortalite; qSOFA >2 olan hastalarda qSOFA <2 olanlara göre 3-14 kat fazla olarak izlenmiştir.

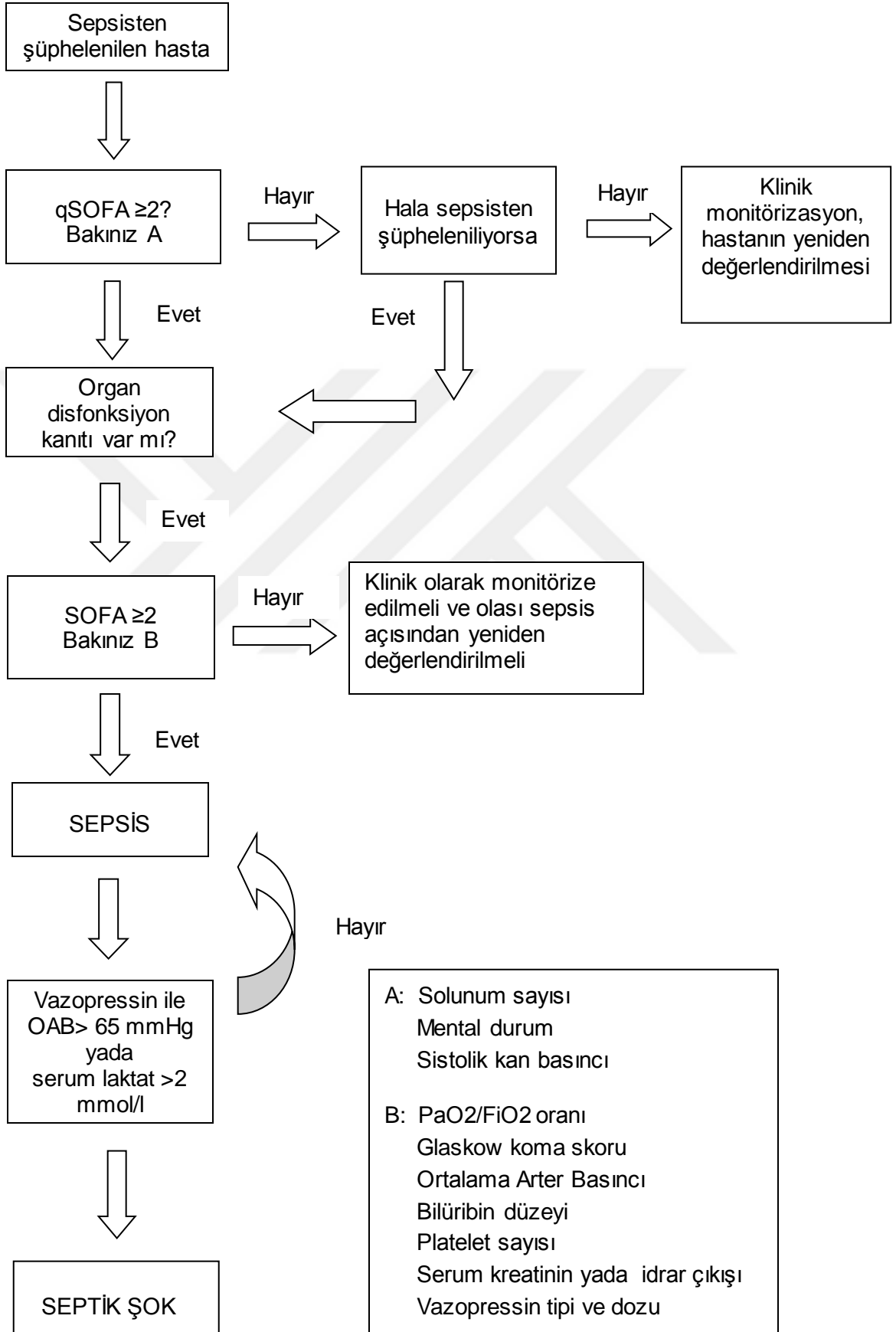
Tablo 5. SOFA Skorum Sistemi

	0	1	2	3	4
Solunum Sistemi (PaO₂/FiO₂)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasyon (trombosit x10³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepatik Sistem (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	≥ 12
Kardiyovasküler sistem (Hipotansiyon)	OAB ≥ 70 MmHG	OAB < 70 MmHG	Dopamin* <5 veya Dobutamin**	Dopamin* > 5 Adrenalin* ≤0.1 Noradrenalin* ≤0.1	Dopamin* ≥15 Adrenalin* > 0.1 Noradrenalin* >0.1
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6 - 9	< 6
Renal Sistem (Kreatinin, mg/dL veya İdrar debisi)	< 1.2	1.2-1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 ya da Debi ≤500mL/gün	≥ 5 ya da Debi ≤200mL/gün

* En az 1 saat mcg/kg/dk dozunda almak.

** Dobutaminin herhangi bir dozda en az 1 saat kullanımı.

Aşağıdaki akış grafiğinde sepsisli hastaya yaklaşımda SOFA skorunun önemi gösterilmektedir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul onayı, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.10.2016 tarihinde 2016/308 sayılı numara ile alındı. Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'na ait YBÜ'de gerçekleştirildi. YBÜ'mize 2013 ocak ve 2016 aralık tarihleri arasında yoğun bakıma yatırılan 18-80 yaş arasında travmatik beyin hasarlı hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya; Bilinci kapalı ($GKS \leq 8$) ve ilk 24 saat içinde yoğun bakıma gelen 80 hasta kabul edildi. Gebeler, 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri olanlar, steroid kullananlar, laktasyonda olanlar, bağışıklık sisteminde edinsel ve konjenital yetmezliği olanlar, akut olay ile YBÜ'ne kabul arasında 24 saatten daha uzun süre olması çalışma dışında bırakılma kriteri olarak belirlendi.

Belirlenen tarihler arasında sonradan enfeksiyonu tanısı alan YBÜ'ne kabul edilen 90 hasta bulundu. 10 hastanın kültür sonuçlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, enfeksiyon tanısı alanlar (non-sepsis, $n=29$) ve sepsis tanısı alanlar (sepsis, $n=51$) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların bilgilerine, YBÜ takip formlarından ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşıldı. Takip formlarından; hastaların yaş, cinsiyet, sadece kafa travması olanlar, kafa travmasına ek olarak diğer sistem travması olanlar, eşlik eden sistemik hastalıkları, YBÜ'de yatış süresi, YBÜ takip sonlandırma nedenine (ölüm veya başka bir kliniğe devir) ait bilgiler ve başvuru anından itibaren yatış sürecindeki giriş, birinci ve ikinci haftalara ait SOFA ve APACHE II skorları, periferik ve santral venöz katater kültürleri, idrar ve trakeal aspirat kültürleri, kültürlerin negatifleşme bilgileri ve görülen etkenlere, aynı haftalara ait ölçülen CRP, laktat, PCT düzeylerine HBYS'den ulaşıldı. Ayrıca hastalarda kafa travmasının tipi (epidural, subdural, subaraknoid ve intraparaknoid kanama) ve geçirilmiş nöroşirürjikal girişim varlığı not edildi.

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi SPSS 20.0 kullanılarak yapılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı verileri sayı, ortalama (Ort.), standart sapma (SD), ve yüzde ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla kategorik verilerde Ki-kare testi, normallik koşullarının sağlanması halinde "bağımsız gruplar için t-Testi" normallik koşullarının

sağlanmaması durumunda “Mann-Whitney U” testi, haftalara göre bağımlı ölçümlerde “Friedman” testi, haftalara göre karışık desenlerin analizinde “Split-Plot ANOVA” ve korelasyon değerlendirmeleri için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde p değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Yoğun bakımda yatan tüm olgularda hastaların 51'i (%63.8) sepsisli, 29'u (%36.3) non-sepsisli olarak belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm Olgularda Sepsis ve Non-sepsis Yüzdeleri

	Sepsis	Non-sepsis	Toplam
N	51	29	80
%	63,8	36,3	100

Sepsis ve non-sepsisli olguların demografik ve yandaş hastalıkları ile ilgili veriler tablo 7'de verildi. Sepsisli hastaların yaş ortalaması 39.40 iken, non-sepsisli hastalarda yaş ortalaması 35.10 belirlendi. Sepsisli hastaların 10'u (%19.6) kadın, 41'i (%80.4) erkek, non-sepsisli hastaların 6'sı (%20.7) kadın, 23'ü (%79.3) erkek olarak bulundu. Sepsisli hastalarda eksitus olanlarda ortalama yatış süresi 22.30 gün, non-sepsisli hastalarda eksitus olanlarda ortalama yatış süresi 15.30 gün olarak tespit edildi. Sepsisli hastaların 20'sinde (%39.2) ko-morbid hastalık var iken, 31'inde (%60.8) komorbid hastalık saptanmadı. Non-sepsisli hastaların ise 5'inde (%17.2) ko-morbid hastalık var iken, 24'ünde (%82.8) komorbid hastalık saptanmadı. Sepsisli hastalarda ko-morbid hastalıklardan en sık gözlenen HT iken, non-sepsisli hastalarda en sık gözlenen ko-morbid hastalık akciğer yetmezliği ve HT olarak belirlendi.

Tablo 7. Yoğun Bakımda Yatan Sepsis ve Non-sepsis Hastaların Demografik Özellikleri

	Sepsis (n=51)	Non-sepsis (n=29)	P
Yaş-Ort.(SD)	39.40±17.8	35.10±15.1	0.26
Cinsiyet-N(%)			
Kadın	10 (%19.6)	6 (%20.7)	0.5
Erkek	41 (%80.4)	23 (%79.3)	
Yatış Süresi- Ort.(gün)			
Eksitus	22.30±10.6*	15.30±1.5*	0.00
Devir	20.40±3*	24.10±12.7*	
Ko-morbid Hastalık-N(%)			
Var	20 (%39.2)*	5 (%17.2)*	0.03
Yok	31 (%60.8)*	24 (%82.8)*	

*p<0.001(sepsis-nonsepsis)

Sepsis ve non-sepsis olgularında kafa travması tipi ile ilgili sonuçlar tablo 8'de verilmektedir. Sepsisli hastaların 16'ında (%31.4) travmatik SAK, 12'sinde (%23.5) subdural kanama, 9'unda (%17.6) travmatik SAK ve subdural kanama olduğu saptandı. Non-sepsisli hastaların 11'inde (37.9) travmatik SAK, 6'sında (% 20.7) subdural kanama ve 6'sında (%20.7) travmatik SAK ve subdural kanama tespit edildi.

Tablo 8. Sepsis ve Non-sepsis Olgularda Kafa Travması Tipi Değerleri

Kafa travmasının tipi	Non-sepsis	Sepsis
Epidural	4 (%13.8)	4 (%7.8)
Subdural	6 (%20.7)	12 (%23.5)
Epidural+Subdural	-	5 (%9.8)
İnparankimal Hematom	2 (%6.9)	5 (%9.8)
Travmatik SAK	11 (%37.9)	16 (%31.4)
Travmatik SAK+Subdural	6 (%20.7)	9 (%17.6)
Toplam	29 (%100)	51 (%100)

Sepsis ve non-sepsis olgularında enfeksiyon parametrelerinin karşılaştırılması ile ilgili değerler tablo 9'da verilmektedir. Sepsisli hastalarda hasta kabul CRP ortalaması 33.00 mg/dL, non-sepsisli hastalarda 22.30 mg/dL olarak saptandı. Sepsisli hastalarda birinci hafta CRP ortalaması 117.10 mg/dL, non-sepsisli hastalarda 35.90 mg/dL iken, sepsisli hastalarda ikinci hafta CRP ortalaması 125.60 mg/dL, non-sepsisli hastalarda 24.70 mg/dL olarak bulundu. Her iki gruptaki olan hastaların kabul esnasındaki CRP düzeyleri benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta CRP düzeyleri istatistiksel olarak farklılaşma gösterdi ($p<0.05$). Sepsisli hastalarda hasta kabul CRP değeri grup içi incelendiğinde, hem birinci hafta ve hem de ikinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0.001$). Non-sepsis'li hastalarda ise hasta kabul CRP değeri, birinci hafta değerinden istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$). Ancak kabul esnasındaki CRP değeri, ikinci hafta değeri ile benzerdi.

Sepsisli hastalarda kabul sırasındaki laktat ortalaması 3.80 mmol/L, non-sepsisli hastalarda 2.70 mmol/L saptandı. Sepsisli hastalarda birinci hafta laktat ortalaması 16.12 mmol/L, non-sepsisli hastalarda 1.20 mmol/L iken sepsisli hastalarda ikinci hafta laktat ortalaması 23.20 mmol/L, non-sepsisli hastalarda 0.10 mmol/L tespit edildi. Her iki grupta hastaların kabul esnasındaki laktat düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta laktat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Sepsisli hastalarda hasta kabul laktat değeri, hem birinci hafta ve hem ikinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta laktat düzeyleri de kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0.005$). Non-sepsis'li hastalarda hasta kabul laktat değeri, hem birinci hafta ve hem de ikinci hafta değerlerinden istatistiksel bakımdan farklılık gösterdi ($p<0.001$).

Sepsisli hastalarda kabul sırasındaki PCT ortalaması 0.44 ng/mL, non-sepsisli hastalarda 0.34 ng/mL olarak saptandı. Sepsisli hastalarda birinci hafta PCT ortalaması 17.40 ng/mL, non-sepsisli hastalarda 0.43 ng/mL iken, sepsisli hastalarda ikinci hafta PCT ortalaması 28.90 ng/mL, non-sepsisli hastalarda 0.24 ng/mL olarak tespit edildi. Her iki gruptaki hastaların kabul esnasındaki PCT düzeyleri benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta PCT düzeyleri istatistiksel olarak farklılaşma gösterdi ($p<0.05$). Sepsisli hastalarda

hasta kabul PCT değeri, hem birinci hafta ve hem de ikinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta PCT düzeyleri de kendi aralarında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.005$). Non-sepsis'li hastalarda hasta kabul PCT değeri, hem birinci hafta ve hem de ikinci hafta değerlerinden istatistiksel bakımdan farklılık gösterdi ($p<0.001$).

Tablo 9. Sepsis ve Non-sepsis Olgularda Enfeksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Enfeksiyon Olguları (Ort±SD)		Sepsis (n=51)	Non-sepsis (n=29)	P
CRP (mg/dL)	Hasta Kabul	33.00±71.9	22.30±40.4	0.46
	1.Hafta	117.10±96.2*	35.90±52.5*	0.00
	2.Hafta	125.60±95.9*	24.70±40.7	0.00
Laktat (mmol/L)	Hasta Kabul	3.80±2.6	2.70±2.2	0.42
	1.Hafta	16.12±5.6*	1.20±2.3*	0.00
	2.Hafta	23.20±11.1*#	0.10±1.2*	0.00
Prokalsitonin (ng/mL)	Hasta Kabul	0.44±0.6	0.34±0.44	0.43
	1.Hafta	17.40±25.6*	0.43±0.75*	0.00
	2.Hafta	28.90±33.9*#	0.24±0.31*	0.00

* $p<0.001$ (giriş -1.hafta ve 2.hafta)
$p<0.005$ (1.hafta-2.hafta)

Sepsis ve non-sepsis olgularındaki CRP değerleri ile mortalite arasındaki ilişkiye ait değerler tablo 10'da verilmektedir. Eksitus olan sepsisli hastalarda kabul esnasındaki CRP ortalaması 18.20 mg/dL, birinci hafta 101.01 mg/dL ve ikinci hafta 165.01 mg/dL olarak bulundu. Eksitus olan non-sepsisli hastalarda kabul esnasında CRP ortalaması 11.30 mg/dL, birinci hafta 86.00 mg/dL ve ikinci hafta 97.00 mg/dL saptandı. Her iki grupta eksitus olan hastaların kabul esnasındaki CRP düzeyleri benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta CRP düzeyleri istatistiksel olarak farklılaşma gösterdi ($p<0.05$).

Eksitus olan sepsisli hastalarda kabul esnasındaki CRP değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel olarak farklı saptandı ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta CRP değerleri de kendi aralarında

istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0,005$). Eksitus olan non-sepsis'li hastalarda CRP değeri grup içi incelendiğinde, hasta kabul esnasındaki değerinin hem birinci hafta, hem de ikinci hafta değerleri ile istatistiksel bakımdan farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 10. CRP-Mortalite ilişkisi

		Sepsis	Non-sepsis	P	
CRP(Ort±SD) (mg/dL)	Hasta Kabul	18.20±57.3	11.30±0.8	0.61	
	1.Hafta	101.01±93.1*	86.00±1.7*	0.09	0.000
	2.Hafta	165.01±96.5*#	97.00±7.0*	0.03	

* $p<0.001$ (giriş -1.hafta ve 2.hafta)

$p<0.005$ (1.hafta-2.hafta)

Sepsis ve non-sepsis olgularındaki laktat değerleri ile mortalite arasında ilişkiye ait değerler tablo 11'de verilmektedir. Eksitus olan sepsisli hastalarda hasta kabulündeki laktat ortalaması 1.50 mmol/L, birinci hafta 12.70 mmol/L ve ikinci hafta 26.40 mmol/L olarak bulundu. Eksitus olan non-sepsisli hastalarda hasta kabulündeki laktat ortalaması 1.30 mmol/L, birinci hafta 2.80 mmol/L ve ikinci hafta 3.40 mmol/L olarak saptandı. Her iki grupta eksitus olan hastaların kabul esnasındaki laktat düzeyleri benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta laktat düzeyleri istatistiksel olarak farklılaşma gösterdi ($p<0.05$).

Yanı sıra sepsis grubunda eksitus olan hastalarda kabul esnasındaki laktat düzeyleri ile hem birinci hafta hem de ikinci hafta değerleri arasında istatistiksel bakımdan farklılık bulundu ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta laktat düzeyleri de kendi aralarında farklılık gösterdi ($p<0.005$). Eksitus olan non-sepsisli hastaların laktat düzeyi grup içi incelendiğinde ise hasta kabul, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinde de kendi içinde istatistiksel bakımdan farklılık tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 11. Laktat-Mortalite İlişkisi

		Sepsis	Non-sepsis	P	
Laktat(Ort±SD) (mmol/L)	Hasta Kabul	1.50±12.4	1.30±2.7	0.4	
	1.Hafta	12.70±17.13*	2.80±5.52*	0.04	0.001
	2.Hafta	26.40±56.33*#	3.40±10.4*	0.01	

*p<0.001 (giriş -1.hafta ve 2.hafta)

#p<0.005 (1.hafta-2.hafta)

Sepsis ve non-sepsis olgularındaki prokalsitonin değerleri ile mortalite arasında ilişkiye ait değerler tablo 12'de verilmektedir. Eksitus olan sepsisli hastalarda hasta kabulündeki prokalsitonin ortalaması 0.50 ng/mL, birinci hafta 17.40 ng/mL ve ikinci hafta 28.50 ng/mL olarak bulundu. Eksitus olan non-sepsisli hastalarda giriş prokalsitonin ortalaması 0.15 ng/mL, birinci hafta 1.30 ng/mL ve ikinci hafta 2.54 ng/mL olarak saptandı. Her iki grupta eksitus olan hastaların kabul esnasındaki prokalsitonin düzeyleri benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta prokalsitonin düzeyleri istatistiksel olarak farklılaşma gösterdi (p<0.05).

Eksitus olan sepsisli hastalarda kabul esnasındaki PCT değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel olarak farklı saptandı (p<0.001). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta PCT değerleri de kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı bulundu (p<0.005). Eksitus olan non-sepsis'li hastalarda PCT değeri grup içi incelendiğinde ise hasta kabul, birinci hafta ve ikinci hafta kendi aralarında istatistiksel bakımdan farklı gözlemlendi (p<0.001). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta PCT değerleri de kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı bulundu (p<0.005).

Tablo 12. Prokalsitonin-Mortalite İlişkisi

		Sepsis	Non-sepsis	P	
	Hasta Kabul	0.50±16	0.15±0.2	0.42	
Prokalsitonin(Ort±SD) (ng/mL)	1.Hafta	17.40±30.3*	1.30±0.4*	0.02	0.000
	2.Hafta	28.50±37.3*#	2.54±0.65*#	0.01	

*p<0.001 (giriş -1.hafta ve 2.hafta)

#p<0.005 (1.hafta-2.hafta)

Sepsis ve non-sepsis olgularındaki APACHE II ve SOFA skorlarının karşılaştırılması ile ilgili sonuçlar tablo 13’de verildi. Sepsisli hastaların YBÜ’sine kabul edildiği sıradaki APACHE II ortalaması 18.80, non-sepsisli hastalarda 15.00 bulundu. Sepsisli hastalarda birinci hafta APACHE II ortalaması 35.70, non-sepsisli hastalarda 11.40 olarak, sepsisli hastalarda ikinci hafta APACHE II ortalaması 56.30, non-sepsisli hastalarda 5.10 olarak saptandı. Her iki grupta da hastaların kabul esnasındaki APACHE II değerleri istatistiksel açıdan benzerdi. Ancak her iki grubun birinci hafta ve ikinci hafta APACHE II değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık saptandı (p<0.05).

Sepsisli hastalarda kabul esnasındaki APACHE II değeri incelendiğinde hasta kabul değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel bakımdan farklı bulundu (p<0.001). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta APACHE II değerleri kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı tespit edildi (p<0.005). Non-sepsis’li hastalarda ise kabul esnasında APACHE II değeri incelendiğinde hasta kabul değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel olarak farklı bulundu (p<0.001). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta APACHE II değerleri kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı saptandı (p<0.005).

Sepsisli hastalarda kabul esnasında SOFA ortalaması 4.00, non-sepsisli hastalarda 2.30 olarak, sepsisli hastalarda birinci hafta SOFA ortalaması 5.50, non-sepsisli hastalarda 2.70 olarak, sepsisli hastalarda ikinci hafta SOFA ortalaması 7.40, non-sepsisli hastalarda 1.80 olarak gözlemlendi. Her iki grup arasında hasta kabul esnasında, birinci hafta ve ikinci hafta SOFA değerleri açısından istatistiksel fark tespit edildi (p<0.05).

Sepsisli hastalarda kabul esnasındaki SOFA değeri incelendiğinde hasta

kabul değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta SOFA değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak farklı saptandı ($p<0.005$). Non-sepsis'li hastalarda ise kabul esnasında SOFA değeri incelendiğinde hasta kabul değeri, birinci hafta ve ikinci hafta değerlerinden istatistiksel açıdan farklı tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca bu grupta birinci hafta ve ikinci hafta SOFA değerleri kendi aralarında istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0.005$).

Tablo 13. Sepsis ve Non-sepsis Olgularında APACHE II ve SOFA Skorlarının Karşılaştırılması

Skorlar (Ort.±SD)	Sepsis (n=51)	Non-sepsis (n=29)	P
Hasta Kabul APACHE II	18.80±7.6	15.00±3.9	0.14
1.Hafta	35.70±7.8*	11.40±5.9*	0.00
2.Hafta	56.30±12.4*#	5.10±8.4*#	0.00
Hasta Kabul SOFA	4.00±2.1	2.30±2.0	0.00
1.Hafta	5.50±3.1*	2.70±2.1*	0.00
2.Hafta	7.40±5.1*#	1.80±3.2*#	0.00

* $p<0.001$ (giriş -1.hafta ve 2.hafta)

$p<0.005$ (1.hafta-2.hafta)

Tespit edilen sepsis odakları ve mikroorganizmaların dağılımı tablo 14'de verilmektedir. Periferik kanda hasta kabul esnasındaki kültürde enterococ ürerken, diğer haftalarda ise MRKNS'ye (metisiline dirençli koagülaz negatif Staphylococcus Aureus) rastlandı. Santral venöz kateter örneğinde hasta kabul esnasında girişte enterococ ve streptococ, diğer haftalarda en sık MRKNS saptandı. Trakeal aspirat kültüründe hasta kabul esnasında en çok izole edilen mikroorganizmalar MSSA (metisiline dirençli Staphylococcus Aureus), diğer haftalarda ise Acinetobacter spp gözlemlendi. İdrar kültüründe hasta kabul esnasında mikroorganizmaya rastlanmamış olup birinci haftada baskın oranda acinetobacter spp ve ikinci haftada ise E.coli tespit edildi.

Tablo 14. Tespit Edilen Tüm Enfeksiyon Odakları ve Mikroorganizmalar

İzole Edilen Enfeksiyon Odağı	İzole Edilen Etken
Periferik Kan Kültürü	
Hasta kabul (n=4)	Enterococcus (n=3) Stafilococcus Epidermis (n=1)
1.Hafta (n=29)	MRKNS (n=13) Acinetobacter spp (n=9) Enterococcus (n=7)
2.Hafta (n=23)	MRKNS (n=13) Acinetobacter spp (n=6) Klebsiella spp (n=4)
Santral Venöz Kateter Kültürü	
Giriş (n=2)	Enterococcus (n=1) Steptococcus Epidermis (n=1)
1.Hafta (n=24)	MRKNS (n=8) Enterococcus (n=8) Acinetobacter spp (n=6) Steptococcus Epidermis (n=2)
2.Hafta (n=21)	MRKNS (n=7) Steptococcus (n=6) Acinetobacter spp (n=6) Enterococcus (n=2)
Trakel Aspirat Kültürü	
Giriş (n=11)	MSSA (n=6) Stafilococcus Epidermidis (n=5)
1.Hafta (n=70)	Acinetobacter spp (n=25) Pseudomonas spp (n=21)

		Klebsilla spp (n=20) Candida (n=4)
	2.Hafta (n=49)	Acinetobacter spp (n=25) Pseudomonas spp (n=18) Klebsilla spp (n=6)
İdrar Kültürü	Giriş (n=0)	-
	1.Hafta (n=24)	Acinetobacter spp (n=10) Candida (n=6) Enterococcus (n=8)
	2.Hafta (n=27)	E.coli (n=12) Acinetobacter spp (n=6) Enterococcus (n=9)

Sepsis ve non-sepsis hastalarında en çok izole edilen mikroorganizma Acinetobacter spp. en sık izole edildiği odak ise trakeal aspirat kültürü olarak saptandı (Tablo 15). Acinetobacter spp. %56.3, Pseudomonas spp ise %31.2 oranında tespit edildi.

Tablo 15. Sepsis Olan ve Non-sepsis Hastalarda En Sık Görülen Patojen

	Sepsis (n=51)	Non-sepsis (n=29)
En Sık Görülen Patojen	Acinetobacter spp (%35.7)	Acinetobacter spp (%20.6)
	Pseudomonas spp (%19.4)	Pseudomonas spp (%11.8)
En Sık İzole Edilen Yer	Trakeal Aspirat	Trakeal Aspirat

TARTIŞMA

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) günümüzde çok çeşitli hasta profili içeren multidisipliner bir kurumdur, YBÜ'de tedavi edilen hasta popülasyonu da zaman içerisinde değişmiş ve artış göstermiştir. Travmaların artması, yaşlı nüfusun çoğalması, eşlik eden birçok genetik ve edinsel hastalık, malignite tedavilerindeki gelişmeler, cerrahi ve birçok faktör nedeni ile yoğun bakım hastaları karmaşık, komorbiditeleri olan, morbidite ve mortalite riski yüksek hastalar olup takip ve tedavileri yoğun bakım ünitesinde yapılmaktadır. Hasta profili içerisinde yer alan travmalı hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli risk faktörleri travmanın şiddeti, yeri, enfeksiyon gelişmesi ve diğer organ sistemlerinde oluşan yetmezlikler olup, ölümlerin %50'si kafa travmalarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır⁸⁶. Bunun yanı sıra diğer bir önemli ölüm nedeni de sepsistir. Çalışmamızda, ağır kafa travmalı hastalarda sepsis gelişiminin değerlendirilmesini sağlayan faktörler ve bunların mortaliteye etkileri değerlendirilmiştir.

Tanısal yöntemlerdeki ilerleme ve yeni tedavi modalitelerine rağmen, sepsis mortalite ve morbiditesi yüksek olan klinik bir tablodur. Corral ve ark'ları şiddetli kafa travmalı hastalarda non-nörolojik komplikasyonları araştırdıkları retrospektif çalışmada sepsis gelişme oranını %75 olarak bulmuşlardır⁷³. Çalışmamızda, kafa travmalı hastalar arasında sepsis gelişmeyen enfekte hastalar ile sepsis gelişen grup karşılaştırıldığında, mortalitenin sepsisli grupta (%63), non-sepsis grubuna göre (%36) daha yüksek olduğu saptanmış, ancak kafa travması tipinin sepsis gelişimi ile ilgili istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 8). Corral ve ark'larının çalışması ile benzerlik gösteren oranımızın öncelikle sepsisin sistemik etkilerinin, devamında da eşlik eden organ yetmezliklerinin şiddetinin fazla olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Bunun yanısıra Junior ve ark'ları ise yaptıkları çalışmada ise kafa travmalı hastalarda sepsis gelişme oranını %15 olarak tespit etmişlerdir⁸⁷. Bu çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta profilinde hafif ve orta kafa travmalarını da içermektedir. Ayrıca, Junior ve ark'larının çalışmalarında komorbidite oranı %13 iken bizim çalışmamızda sepsisli hastalarda komorbid hastalık oranı %40, sepsis olmayanlarda %17 olarak bulunmuştur. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda daha yüksek mortalite

oranları sepsis ile ilişkili olabileceği gibi, komorbid hastalıkların sepsisin oluşmasına zemin hazırlaması ile ilgili de olabilir fikrindeyiz. Ayrıca, çalışmamızda travma sonucu operasyon oranının daha fazla olmasının da mortalitenin daha yüksek bulunmasına neden olduğu düşüncesindeyiz.

Literatüre göre kafa travmalı hastalarda sitokinlerin üretim ve salınımlarında önemli dengesizlikler meydana gelmesi, bu hastalarda infeksiyöz ve inflamatuvar komplikasyonların görülmesine neden olmaktadır. Dağlı ve ark'ları yaptıkları çalışmada kafa travmalı hastalarda travmaya sekonder serebral sitokin salınımının etkili olduğunu ve IL-10 düzeyinin erken dönemde yükseldiğini tespit etmişlerdir⁸⁸. Çalışmamızda sepsisin ağır kafa travmalı hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktörlerden bir tanesi olduğu ve sepsis gelişen hastaların %60'ının kaybedildiği görülmektedir. Sepsisin gelişiminde sitokin aktivasyonunun önemli olduğu düşüncesinden hareketle, bizim hastalarımızda da serebral sitokin salınımının önemli olabileceği fikrini hatırlamak gerektiğini düşünmekteyiz.

Pepys ve ark'ları sepsis için değerli bir markır olan CRP konsantrasyonunun inflamasyon için çok yararlı non spesifik belirteçlerden birisi olduğunu ve ayrıca travma ve yoğun bakım hastaları gibi immün sistemi baskılanmış kişilerde, eşlik eden enfeksiyonun tespitinde de CRP düzeyinin önemli katkı sağladığını belirtmişlerdir⁸⁹. CRP tek bir uyarıcı ile vücutta saatler içinde yükselir. Normal değeri oldukça düşük iken travma, enfeksiyon gibi durumlarda hızlıca 5 mg/l'ten üzerine çıkar ve 48 saat içinde pik yapar. Yarı ömrü 19 saat kadar kısa sürelidir ve bu yüzden vücutta enfeksiyona yönelik değişiklikler hakkında hızlı fikir edinmeyi sağlar, üretiminin artması ise patolojik süreçler hakkında sinyal verir. Güçyetmez ve ark'larının yaptığı 1257 hastayı içeren çalışmada CRP'nin 4 mg/dl'nin üzerinde, lenfositlerin 4500'ün altında ve platelet sayısının 150.000'in altında olmasının sepsisi, septik olmayan enfeksiyonlardan ayıran indikatör niteliğinde olduğu gösterilmiştir⁹⁰. Ljungström ve arkadaşlarının septik hastaların erken tanısında anahtar markırlar tespit etmeye yönelik, 1572 hasta üzerindeki çalışmalarında prokalsitonin, nötrofil lenfosit oranı, laktat ve CRP üzerinde odaklanılmıştır. Yaptıkları çalışmada CRP için 20 mg/ml değerinin sepsis açısından %88 duyarlılıkta kritik eşiğe sahip olduğunu vurgulamışlardır⁹¹.

Bilindiği üzere travma, enfeksiyon, doku hasarı vb. durumlarda CRP, WBC ve PCT artar. Çalışmamızda sepsis ve sepsis olmayan hastalarda YBÜ'ne hasta kabulündeki CRP'leri benzer iken, sepsisli hastalarda birinci ve ikinci haftada CRP düzeyindeki artış ve mortalite oranları non-sepsis gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Ayrıca sepsis olmayan enfeksiyon tanısı almış hastalarda ise birinci haftadan sonra CRP düzeyinin azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Ancak CRP düzeylerinin sepsis tanısı için nonspesifik olması nedeniyle çalışmamızda olduğu gibi şiddetli hastalıkların tek göstergesi olarak kullanılamayacağı düşüncesindeyiz. Dağlı ve ark'ları da yaptıkları çalışmada CRP değerlerinin birinci haftada pik değere ulaştığını ve sepsise ilerlemeyen hastalarda CRP takibinin düşüğe geçtiğini göstermişler, ancak sepsis için CRP'nin tek gösterge olamayacağını da vurgulamışlardır⁸⁸. Mimos ve ark'ları ile Marius ve ark'ları yaptıkları çalışmada CRP'nin, travma sonrası inflamasyonda, sepsisin tanı ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına zayıf kaldığını ve ideal bir markır olarak kabul edilmeyeceğini belirtmişlerdir^{92,93}. Çalışmamızda sepsis grubunda CRP düzeyinde istatistiksel anlamlı değişiklikler olmasına rağmen sepsis tanısı ve mortalite öngörüsü için, biz de CRP'nin klinik olarak tek başına yeterli olmadığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda kafa travması sonrası ortaya çıkan enfeksiyonu ve sepsise ilerlemeyi göstermek için çalışılan diğer bir parametre ise prokalsitonindir. Suprin ve ark'ları çoklu sistem travmalarında septik komplikasyonların erken tanısında PCT, CRP'ye üstün olduğunu vurgulamışlardır⁹⁴. Çalışmamızda YBÜ'ne hasta kabulündeki PCT değerleri her iki grupta benzer iken, birinci hafta ve ikinci hafta değerleri gruplar arası istatistiksel olarak farklılık gösterdi ($p<0,001$). Ayrıca sepsis grubunda grup içi birinci hafta ve ikinci hafta PCT değerleri de anlamlı olarak farklıydı. Mortalite açısından baktığımızda PCT'nin sepsisli grupta giderek yükselen bir artış gösterdiği de tespit edildi.

Verilerimizdeki PCT sonuçları da CRP ile benzer durumu işaret etmekte ve korelasyon göstermektedir. Bu korelasyonun etkinliğini destekleyen literatürde birçok çalışma vardır. Ugarte ve ark'nın 190 enfekte ve nonenfekte hastalarda yaptıkları çalışmada CRP ve PCT düzeyleri düşük sensitivite ve spesitivite özelliği gösterdiğini ancak, plazma CRP ve PCT düzeylerinin,

enfekte olan hastalarda, enfekte olmayanlardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. PCT değerleri arttıkça mortalite de anlamlı bir şekilde artmaktadır⁹⁵. Meng ve ark.'ları yaptıkları çalışmada ise yüksek PCT konsantrasyonunun organ disfonksiyonu ve yetmezliği varlığı, postoperatif komplikasyonlar ve kötü sonuç olasılığı ile ilgili olduğunu bildirmektedirler ve PCT \geq 10 ng/mL değerinin kısa dönem mortaliteyi öngörme açısından anlamlı olduğunu vurgulamaktadırlar⁹⁶. Whang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, SIRS hastalarında enfeksiyonu değerlendirmek için PCT'nin ulaştığı en yüksek değerlerin önemi vurgulanmıştır⁹⁷. Çalışmamız literatürdeki verilere benzer şekilde (ilk haftada PCT değeri ortalama 17,4 ng/mL, ikinci haftada PCT değeri ortalama 28,9 ng/mL) PCT'nin iyi bir inflamasyon markırı ve prognozu takip açısından da oldukça önemli bir parametre olduğu sonucu düşündürmektedir.

Ayrıca enfeksiyon, sepsis gelişimi ve organ disfonksiyonunu gösteren diğer bir parametre ise hasta kabulünden itibaren laktatın haftalar içinde artmasıdır⁹¹. Venkatesan ve ark.'ları 770 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada venöz laktat düzeyinde 1.0 mmol/L'lik yükselmenin mortalite üzerine 1,9 kat oranda artışa neden olduğunu ortaya koymuşlardır⁹⁸. Manikis ve ark.'ları yaptıkları çalışmada hiperlaktateminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁹⁹. Bunun yanısıra Rixen ve ark.'ları laktat seviyelerindeki değişimin mortaliteyi azaltmadığını ancak yaş, GCS, ISS, baz açığı ve PTT gibi travma sonrası komplikasyonların daha önemli bir parametre olduğunu vurgulamışlardır¹⁰⁰.

Bizim çalışmamızda sepsis ve sepsis olmayan grupta hasta kabulündeki venöz laktat düzeyi benzerlik göstermesine rağmen, birinci hafta ve ikinci hafta laktat düzeyleri takibinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Laktat düzeyindeki artışlar travmaya sekonder olabileceği gibi, sepsis için enfeksiyon markırı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle travmalı hastalardaki laktat düzeyi sepsis için yol gösterici olabilir ama tek başına yeterli olmayabilir ve travmanın şiddeti hakkında bize öngörü sağlayabilir düşüncesindeyiz.

Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların prognozunu belirlemek için kullanılan skorlama sistemleri, hastanın morbidite ve mortalitesinin belirlenmesinde önem teşkil etmektedir. Bu amaçla kullanılan APACHE II ve SOFA skorları en önemli takip parametrelerinden ikisidir. Bu skorlama

sistemleri hastaların takiplerinde ortaya çıkan septik problemleri öngörülmesine ve başlangıç tedavilerinin erkenden düzenlenmesine yardımcı olur. APACHE II'nin 25 olması mortalite ile %50 oranında, 35 olması ise %80 mortalite ile ilişkilidir, bu nedenle tüm dünyada sepsisin şiddetini göstermesi açısından oldukça yaygın kullanılır. En iyi bilinen ve en yaygın kullanılan parametre olan APACHE II hastanın fizyolojik parametrelerini, yaşını ve daha önceki sağlık durumunu içerir. Knaus ve ark'ları yaptıkları çalışmada hastanın YBÜ'sine kabul edildiği sırada değerlendirilen yüksek APACHE II değerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtmişlerdir⁸⁴.

Chaudhury ve ark'ının çalışması, yoğun bakımda sepsisi olan hastalarda mortaliteyi ve organ yetmezliğini belirtmek için, APACHE II'nin YBÜ'sine kabul edildiği sıradaki değerinin anlamlı olmadığını göstermiştir¹⁰¹. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hastaların YBÜ'ne ilk kabulündeki APACHE II skorlarının sepsis olan ve olmayan grupta farklı olmadığı, sepsis grubunda sepsis olmayan gruba göre birinci hafta ve ikinci hafta APACHE II skorlarının ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği ($p < 0,001$) ve bu değişikliğin artan mortalite ile korelasyon gösterdiğini saptanmıştır. Bu veriler ışığında APACHE II skorumun sepsis ve mortalite ilişkisinde yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Yoğun bakımda kullanılan diğer bir skorumun sistemi olan SOFA organ sistemi hasarlarını da göstermekte ve sadece kullanımı sepsisli hastalarla sınırlı kalmamaktadır. SOFA'nın farklı günlerde seri ölçümleri organ hasarını da içermektedir. Organ hasarı ise septik sürecin son basamağıdır ve yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Pittet ve ark'ının yaptığı çalışmada sepsis mortalitesinin esas nedeni olan organ hasarının erken tespit edilmesinin sağlaması açısından SOFA skorunun, APACHE II'ye üstün olduğu tespit edilmiştir¹⁰².

Ferreira ve arkadaşları 352 yoğun bakım hastasında 24. ve 48. saatte SOFA skorunun mortalite ile ilişkisine çalışmışlardır. Başlangıç skorundan bağımsız olarak ilk 48 saatte SOFA skorunda artış olmasının yoğun bakımda mortalite oranını %50'ye kadar yükselttiği göstermişler ve SOFA skorunun cerrahi operasyon geçiren hastalarda mortaliteyi öngörmede APACHE II'ye üstün olduğunu ve hesaplamasının kolay olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastaların yoğun bakıma kabul edildiğinde SOFA skoru 11'den büyük ise mortalitenin %90'dan fazla olduğunu vurgulamışlardır¹⁰³.

Vincent ve ark'larının çok merkezli 16 ülkede yaptıkları çalışmada, yaşamayan hastalarda SOFA skorunda birinci haftadaki ortalama artış %44 iken, yaşayan hastalarda %20 olarak tespit edilmiştir¹⁰⁴. Bizim çalışmamızda literatürle benzer olarak SOFA skorunun birinci haftadaki artışı hasta kabulündeki skor ile karşılaştırıldığında sepsis grupta %37 iken, sepsis olmayan grupta %18 oranında tespit edilmiştir. Chaudhury ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakımda sepsisi olan hastalarda SOFA'nın ilk hafta içindeki seri ölçümlerinin mortaliteyi ve organ yetmezliğini göstermekte oldukça kullanışlı olduğu görülmektedir¹⁰¹. Çalışmamızda sepsis ve sepsis olmayan gruplardaki hastalarda YBÜ'sine kabul edildiği sıradaki SOFA değerleri karşılaştırıldığında, sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca sepsis olan hastalarda haftalar içinde SOFA' da artış saptanırken (birinci hafta %37, ikinci hafta %31), sepsis olmayan grupta birinci haftada ve ikinci haftalarda SOFA skorunda azalma tespit edilmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Literatürde yer alan çalışmalarda görüldüğü gibi çalışmamızda da CRP ve PCT değerlerinin paralel bir şekilde artışı prognozdeki kötüleşmeyi yansıtmalarına rağmen, APACHE II'nin bu iki değerden de üstün olduğu açıktır. Ancak SOFA değerinin organ disfonksiyonunu göstermesi, diğerlerinden farklı olarak hastanın YBÜ'sine kabul edildiği sıradaki değerlerinin yorumlanmasında bile anlamlı olması, hızlı değişip erken tanı imkanı sunması ve dolayısıyla erken tedavi ile mortaliteyi azaltması nedeniyle her üç parametreden de daha değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Bunların dışında, travmatik beyin hasarı olan hastalarda, hemostaz sistemlerinde olan değişiklikler enfeksiyon gelişimine ve bunların sepsise ilerlemesine zemin hazırladığı gerçeği açıktır. Bu durumun morbidite ve mortaliteyi arttıran sistemik diğer faktörlerin ortaya çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir. Ağır travmatik beyin hasarında mortalite oldukça yüksektir. Tabloya sepsis eklendiğinde bu oran daha da artış göstermektedir. Rincon ve ark'ları travmatik beyin hasarı olan hastalarla ilgili yaptıkları çalışmada solunum sistemin işleyişinde bozulma, ventilatör ilişkili pnömoni riskinde ve akut akciğer hasarı oranında artış olduğunu belirtmişlerdir¹⁰⁵. Kourbeti ve arkadaşları 760 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada travmatik beyin hasarlı hastalarda enfeksiyon gelişme riskini yüksek olarak tespit

etmişlerdir. Ayrıca VİP oranının diğer enfeksiyon odaklarına göre daha yüksek (%8,37) ve en fazla izole edile organizmanın ise *Acinetobacter spp* (%38) olduğunu vurgulamışlardır⁷². Bir diğer benzer çalışmada ise Zyung ve ark'ları travmatik beyin hasarı olan 134 hastada VİP gelişim sıklığının (60 hasta, %45) morbidite, hastanede kalış süresi, trakeostomi açılması ve mekanik ventilasyon süresi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada VİP gelişiminin önemli bir patolojik sorun olduğunu ve VİP etkeni olarak ise en sık *Staphylococcus aureus* (%28) tespit ettiklerini belirtmişlerdir¹⁰⁶. Yine Junior ve ark'larının yaptıkları çalışmada da en sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas spp* (%25) olarak tespit edilmiştir⁸⁷.

Çalışmamızda enfeksiyon odağı ve mikroorganizmaların tespiti için periferik kan kültürü, santral kateter, idrar kateteri ve trakeal aspirat materyallerini değerlendirdik ve hastalarda en fazla görülen mikroorganizma olarak *Acinetobacter spp* saptadık. Ancak çalışmamızda, enfeksiyon kaynağı olan odaklar ayrıştırılmamış fakat üreyen mikroorganizmalar kaynaklarına göre (periferik ve santral kan, trakeal aspirat, idrar) sınıflandırılmıştır. Hastalarımızda üreyen mikroorganizmalar literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan ağır kafa travmalı enfeksiyon odağı saptanan tüm hastalarda en sık görülen iki etken *Acinetobacter spp* (%56.3) ve *Pseudomonas spp* (%31.2) olarak bulunmuştur. En sık görülen iki etkenin *Acinetobacter spp* ve *Pseudomonas spp* olmasına rağmen, *Acinetobacter spp* üreyen hastalarda, sepsis gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Çalışmamızda diğer bir izole edilen mikroorganizma MRKNS (%17) ile sepsis gelişimi ve mortalite oranının, *Acinetobacter spp* ve *Pseudomonas spp*'ye göre çok daha düşük oranda tespit edildiğini belirtmek ve sepsis gelişimine katkısının daha az olduğunu vurgulamanın doğru olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda izole edilen etkenlerin en fazla oranda trakeal aspirat kültürlerinde olması, VİP gelişimi açısından bizim hastalarımızın da literatürdeki veriler gibi yüksek oranda risk altında olduğunu düşündürmektedir. Travmatik beyin hasarı olan hastaların hemen hemen tamamının entübe ve mekanik ventilasyon desteğinde takip edildikleri göz önüne alınacak olursa, VİP gelişme ve sıklıkla sepsis için kaynak oluşturma açısından akciğer ve üst hava yollarının önemi açıklanabilir düşüncesindeyiz. Sepsis gelişen hastalarımızda da en sık

kaynağın trakeal aspirat kültürü olması da bu düşüncemizi desteklemektedir
fikirindeyiz.



SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla, kafa travmalı hastaların sepsis gelişimi ve mortalite açısından yüksek risk içerdiklerini, bu nedenle ilk andan itibaren yakın izlem, gözlem ve takibe ihtiyaç duyduklarını, bu amaçla da birçok laboratuvar parametresinin ve skorlama sistemlerinin kullanılmasının hastaların morbidite ve mortalite risklerini azaltmak açısından önemli olduğu fikrine ulaşıldı.



KAYNAKLAR

1. Lustenberger T, Kern M, Relja M, Wutzler S, Störmann P, Marzi I. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma. *Immunobiology* 2016;221:427–431.
2. Silva E et al Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
3. Vincent JL Sepsis in european intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
4. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
5. Bruns J, Hauser WA. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: a Review. *Epilepsia*. 2003;44(Suppl 10):2-10.
6. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2004.
7. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. New York: McGraw- Hill, 1996:61-70.
8. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. New York: McGraw Hill, 1996:13-30.
9. Narayan RK, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma*. 2002;19(5):503-57.
10. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg*. 1990;73(6):889-900.
11. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
12. Ward JD, Weaver P: Closed head injury. Apuzzo MLJ (ed). *Brain Surgery*, New York: Churchill Livingstone, 1993:1351-72.
13. Jamieson KG, Yelland JDN; Extradural hematoma: Report of 167 cases. *J neurosurg*. 1968;29:12-23.

14. Foulkes M, Eiscnberg HM, Jane JA, et al: The Traumatic Coma Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *J Neurosurg.* 1991;75(Suppl 8):13.
15. Hardman JM, Manoukian : Pathology of Head Trauma. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2002;12:175–187.
16. Kinoshita T, Moritani T, Hiwatashi A, et al. Conspicuity of diffuse axonal injury lesions on diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol.* 2005 Oct. 56(1):5-1.
17. Liu J, Kou Z, Tian Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: An evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res.* 2014 Jun 15. 9(12):1222-30.
18. Narayan RK, Wilberger JE (eds), *Neurotrauma*. McGraw-Hill Company, New York 1996:43-59.
19. Ergüngör MF. Kafa travmalarında patofizyoloji, *Temel Nöroşirürji*. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. Ankara 2005;27:298–305.
20. Rakunt C, İyigün Ö. Kafa travmaları. In: Şahinoğlu AH (ed). *Yoğun Bakım*. 2. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2003:347-405.
21. Wilkinson HA. Intracranial pressure. In: Youmans JR (ed). *Neurological Surgery*. (Vol. 2) 3th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1990:661-695.
22. Timofeev I. Intracranial compartment and intracranial pressure. Özgen S, Çil H (çev). In: *Nöroanestezi ve Nöro-Yoğun Bakımın Esasları*. Aypar Ü, Uzun Ş (çev ed). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013:26-31.
23. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981;54:289-299.
24. Miller JD, Beker DP, Ward JD. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977;47:503-516.
25. Seraslan Y, Çokluk C, İyigün Ö, Önder A, Rakunt C, Çelik F. Kafa travmaları (I) *Sendrom* 2000;12(3):21-24.
26. Oliver I. Schmidt, Christoph E. Heyde, Wolfgang Ertel, Philip F. Stahel. Closed head injury—an inflammatory disease? *Brain Research Reviews* 2005;48:388–399.

27. Armstead WM. Differential activation of ERK, p38, and JNK MAPK by nociceptin/orphanin FQ in the potentiation of prostaglandin cerebrovasoconstriction after brain injury. *Eur J Pharmacol* 2006;529:129–135.
28. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M, Caimi M, Colombo A, Valeriani V, Stocchetti N. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J Neurosurg* 2003;98:952–958.
29. Cunningham et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005;128:1931–1942.
30. Johnston et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med*. 2005;33:189–195.
31. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 147 Suppl.2006;1:232–240
32. Zhang Z, Artelt M, Burnet M, Trautmann K, Schluesener HJ. Early infiltration of CD8 macrophages/microglia to lesions of rat traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2006;141:637–644.
33. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):4–9
34. Bradford HF, Ward HK, Thomas AJ. Glutamine: a major substrate for nerve endings. *J Neurochem* 1978;30:1453-59.
35. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*.1988;1:623-34.
36. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*.1992;77:169-84.
37. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*. 1990;27:1-11.
38. Bäck M. Leukotriene Receptors: Crucial Components in Vascular inflammation. *ScientificWorldJournal* 2007;7:1422–1439.
39. Glenn et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239–1250.

40. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice. 4th ed. Butterworth-Heinemann 2004:1665-72.
41. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. Tıp Araştıraları Dergisi 2004;2(3):53-6.
42. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. Proc Natl Acad Sci.USA. 1996;93:2239-44.
43. Taraszewska A, Zelman IB, Ogonowska W, et al. The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. Folia Neuropathol 2002;40:133-41.
44. Kumar R, Krause GS, Yoshida H, et al. Dysfunction of the unfolded protein response during global brain ischemia and reperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:462-71.
45. Topçuoğlu MA, Kardiyopulmoner Arrestte serebral Koruma. Yoğun Bakım Dergisi 2008;8(1):22-43.
46. Korten V. Hastane infeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hast. 1996;281-7.
47. Yalçın AN. Hastane enfeksiyonları maliyet analizi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:60. s.15-22, İstanbul, 2008.
48. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. Crit Care Med 2007;Vol.35:595-602.
49. Bağdatlıoğlu H. Kafa travmasının geç komplikasyonları ve sekelleri. Aksoy K (Editör). Temel Nöroşirürji. Ankara:TND Yayınları. 2005:362-368.
50. Aarabi B. Comparative study of bacteriological contamination between primary and secondary exploration of missile head wounds. J Neurosurgery 1987Apr;20(4):610-6.
51. Morgan AS. Risk factors for infection in the trauma patient. J Natl Med Assoc 1992;84:1019-23.
52. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neuro 2008;255:1617-24.

53. Youmans JR (Ed). Neurological Surgery. Philadelphia: W.D. Saunders Company.1990;3(66).p.1965-2016.
54. Gönül E. Penetran kafa travmaları. Aksoy K (Editör). Temel Nöroşirürji. Ankara: TND Yayınları. 2005;338.
55. Akçay MN, Kadanalı A, Öztürk G. Hastane enfeksiyonları kontrol komitelerinde cerrahın rolü. Ulus Travma Derg 2003;9(4):225-31.
56. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes R. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999;27:887-92.
57. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from braininjured patients. Crit Care Med 2004;8:266-70.
58. Uzel S, Atahan ÇA, Özsüt H. Travma ve İnfeksiyon. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi 1996;2(2),118-23.
59. Erben N, Alpat SN, Kartal ED, Özgüneş I. Analysis of risk factors in nosocomial urinary tract infections and effect of urinary catheter use on distribution of the causative agents. Mikrobiyol Bul 2009;43(1):77-82.
60. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in the multiple trauma patients. 1992;102(2):525-9.
61. Lansford T, Moncure M, Carlton E, Endress R, Shik N, Udopi K et al. Efficacy of a pneumonia prevention protocol in the reduction of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. Surg Infect 2007;8(5):505-10.
62. Kanouff AJ, DeHaven KD, Kaplan PD. Prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. Crit Care Nurs. 2008;31(4).p.302-8.
63. Öncü S, Özsüt H, Yıldırım A ve ark. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect glycopeptide antibiotics. Ann Clin Antimicrob. 2003;2:3.
64. Mathur P. Infections in traumatised patients: a growing medico-surgical concern. Indian J Med Micro. 2008;26(3):212-6.
65. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. Am J Infect Control. 2008;30(10):S172.
66. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-10.

67. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;122:160–166.
68. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010;303(24):2495-2503.
69. Mervyn S et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
70. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults *JAMA*. 1995;274(12):968-974
71. Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 2007;38:1097–1103.
72. Kourbeti IS et al. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:359–364.
73. Corral L, Javierre CF, Ventura JL, Marcos P, Herrero JI, Mañez R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care*. 2012;16(2):R44.
74. Woolf PD. Hormonal responses to trauma. *Critical Care Medicine* 1992;20:216-26.
75. Melo JR, Silva RA, Moreira Júnior ED. Características dos pacientes com trauma cranioencefálico na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3A):711-4.
76. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
77. Lobo SMA et al. C-Reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-49.
78. Pova P et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101-8.
79. Kojic D et al. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? *World J Exp Med* 2015;20; 5(2):50

80. Lvovschi V et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. PLoS ONE 2011;6(12):e28870.
81. Topeli İskit A, Önur Altıntaş ND. Sepsis Tanısı. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(2):85-91.
82. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. Continuing Education in Anesthesia and Critical Care. 2008;8:181-5.
83. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. Crit Care Med 1982;10(2):86–95.
84. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.
85. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on “sepsis related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
86. Mullins RJ, Stone J, Hedges JR, et al. Influence of a Statewide Trauma System and the CRAMS Scale for Accurately Triaging Patients to Trauma Centers. Ann Emerg Med 1985;14:1061-4.
87. Cardozo Junior LC, Silva RR. Sepsis in intensive care unit patients with traumatic brain injury: Factors associated with higher mortality. Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(2):148-154.
88. Dağlı E, Altuncan AA, Birbiçer H, Temel GO. Çoklu travmalı ve izole kafa travmalı hastalarda sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve sepsis gelişiminde PCT, CRP, D-Dimer, laktat, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması. Turk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2012;10:117-24.
89. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111(12):1805-12.
90. Gucyetmez B, Atalan HK, C-Reactive Protein and Hemogram Parameters for the Non-Sepsis Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: What Do They Mean?. Plos One. 2016;11(2):e0148699

91. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G , Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis 2017;20;12(7).
92. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and Creactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med. Plos One* 1998;24:185-8.
93. Marius K, Otmar T. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36:691-709.
94. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R (2000) Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 26:1232–1238.
95. 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(2):498-504.
96. Meng F, Su L, Tang Y, Wen Q, Liu Y, Liu Z. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry* 42 (2009) 1025-1031.
97. Whang at al. Serum Calcitonin Precursors in Sepsis and Systemic Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3296–3301.
98. Venkatesan et al. Serum lactate as a marker of mortality in patients with hip fracture: A prospective study. *Injury, Int. J. Care Injured* 2015;46;2201–2205
99. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* 1995;13:619-22
100. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Schlosser LE, Neugebauer E; Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Predicting the outcome in severe injuries: an analysis of 2069 patients from the trauma register of the German Society of Traumatology (OGU). *Unfallchirurg* 2001;104:230-9.

- 101.** Chaudhury D, Paul S, Chandraprakash, ali I. SOFA or APACHE II, Which Deserves More Attention In Sepsis Patients In ICU? An Experience From a Tertiary Care Hospital In North East India. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015; 4:1700-1704.
- 102.** Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *AJRCCM.* 1996;152-2.
- 103.** Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
- 104.** Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine* 1998;26(11):1793-1800.
- 105.** Rincon F et al. Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after traumatic brain injury in United States. *Neurosurgery.* 2012;71(4):795-803.
- 106.** Zygun et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocritical Care.* 2006;5(2):108-14.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AIDS	: Acquired Immun Deficiency Syndrome (Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu)
ASCOT	: A Severity Characterization Of Trauma (Travmanın şiddet kategorizasyonu)
AIS	: Abbreviated Injury Scale (Kısaltılmış yaralanma dereceleri)
AA	: Araşidonik Asit
BH	: Beyin Hasarı
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CRP	: C - Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GCS/GKS	: Glasgow Coma Score (Glaskow Koma Skoru)
HE	: Hastane Enfeksiyonu
ISS	: Injury Severity Score (Yaralanma Ciddiyet Skoru)
İKB	: İntrakranial Basınç
KT	: Kafa Travması
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
LODS	: Logistic Organ Dysfunction System (Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru)
MPM	: Mortality Probability Models (Mortalite İhtimal Modelleri)
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Score (Çoklu Organ Yetmezliği Skoru)
ODIN	: Organ Dysfunctions and/or Infection (Organ Disfonksiyonu ve/veya Enfeksiyon Skoru)
PCT	: Prokalsitonin
PG	: Prostoglandin

RTS	: Revised Trauma Score (Revize Travma Skoru)
SKA	: Serebral Kan Akımı
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SVD	: Serebral Vasküler Direç
SAK	: Subaraknoid Kanama
SR	: Serbest Radikal
SAPS	: Simlified Acute Physiology Score (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi)
TS	: Travma Score (Travma Skoru)
TRIOS	: Three Days Recalibrated Intensive Care Unite
TRISS	: Trauma Injury Severity Score (Travma Yaralanma Şiddet Skoru)
VİP	: Ventilatör ilişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi (Akut Respiratuar Distres Sendromu)

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Sepsisde Mediyatörler	29
Tablo 2. Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorlama Sistemleri	31
Tablo 3. Glasgow Koma Skalası	32
Tablo 4. APACHE II Skorlama Sistemi	34
Tablo 5. SOFA Skorlama Sistemleri	36
Tablo 6. Tüm Olgularda Sepsis ve Non-sepsis Yüzdeleri	40
Tablo 7. Yoğun Bakımda Yatan Sepsis ve Non-sepsis Hastaların Demografik Özellikleri	41
Tablo 8. Sepsis ve Non-sepsis Olgularda Kafa Travması Tipi Değerleri	41
Tablo 9. Sepsis Ve Sepsis Olmayan Olgularda Enfeksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 10. CRP-Mortalite İlişkisi	44
Tablo 11. Laktat-Mortalite İlişkisi	45
Tablo 12. Prokalsitonin-Mortalite İlişkisi	46
Tablo 13. Sepsis ve Non-sepsis Olgularında APACHE II ve SOFA Skorlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 14. Tespit Edilen Tüm Enfeksiyon Odakları ve Mikroorganizmalar	48
Tablo 15. Sepsis ve Non-sepsis Hastalarda En Sık Görülen Patojen	49