



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİSLİ HASTALARDA PERFÜZYON GÖSTERGESİ OLARAK
PLETH VARIABİLİTE İNDEKSİ VE VENA CAVA İNFERİOR ÇAPI
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Orhan GÖKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

SIVAS

2020

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİSLİ HASTALARDA PERFÜZYON GÖSTERGESİ OLARAK
PLETH VARIABİLİTE İNDEKSİ VE VENA CAVA İNFERİOR ÇAPI
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Orhan GÖKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

Dr. Öğretim Üyesi Onur AVCI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2020



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne" göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Cum. Üniv. Hastanesi
Prof.Dr. İctal ÖZDEMİR KOL
Dip. Tes. No: 84351 - 56632
Anestezi ve Reanimasyon AD

Üye

Prof. Dr. Sinan GİRİSOY
Cum. Üniv. Hastanesi
Anest. ve Rean. A.D.
Dip.No: 1322 Üzm. No: 48168 55215

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Onur AVCI
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi ve Reanimasyon AD.
Dip.Tes. No : 153191/119110

Bu tez, 09.1.2020 tarih ve 18..sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Hekimlik öğretisinin en önemli basamaklarından biri olan, asistanlık eğitimim süresince her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin her aşamasında sabrı ve anlayışı ile bana sürekli destek olan tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Onur AVCI'ya,

Uzmanlık eğitimime sayısız katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a ve bölümümüzün değerli öğretim üyeleri olan Prof. Dr. Sinan GÜRSOY'a, Prof. Dr. Kenan KAYGUSUZ'a, Doç. Dr. Ahmet Cemil İSBİR'e, beraber yıllarca pek çok şey paylaştığım tüm saygıdeğer hekim arkadaşlarıma, tezim ile ilgili istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziynet ÇINAR'a, eğitimim süresince birlikte zevkle çalıştığım tüm anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma, beni iyi bir insan olarak yetiştirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan babam Hami GÖKTÜRK'e ve annem Sabiha GÖKTÜRK'e, hayata birlikte adım attığımız ilk günden bu yana desteğini ve sabrını hiç esirgemeyen eşim Fatma KARAKAŞ GÖKTÜRK'e, hayatımın yeni ve tertemiz sayfasının başındaki ilk isim olan kızım Toprak Erva GÖKTÜRK'e sonsuz teşekkür ederim.

Orhan GÖKTÜRK

ÖZET

Sepsisli Hastalarda Perfüzyon Göstergesi Olarak Pleth Variabilite İndex ve Vena Cava İnförior Çapı Değerlerinin Karşılaştırılması

Dr. Orhan GÖKTÜRK, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sivas, 2020

Giriş ve amaç: Sepsis hayatı tehdit eden hastalık sınıflandırmasında yoğun bakım ünitelerinde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Tedavi edilmesindeki ana etmen antibiyoterapi etkinliğine kadar organların vital fonksiyonlarını koruyabilmek için vital parametrelerin sağlanmasıdır. Hastalardaki perfüzyon ve oksijenezasyonun sağlanması temel hedef haline gelmiştir. Hipotansiyon multi organ yetmezliğine gidişdeki en tehlikeli alarm durumunu oluşturmaktadır. Hastalarda hipotansiyona sebep olan temel etken hipovolemiye sebep olmuş yaygın vazodilatasyondur. Hipovolomeinin ortadan kaldırılması için yapılan sıvı replasmanları birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Perfüzyon ve hipovoleminin belirlenmesi, sıvıya yanıtın değerlendirilmesi için PVI ve dIVK dinamik testleri karşılaştırdık. Bu çalışmanın amacı PVI ve dIVK'nın sepsisli hastalarda perfüzyon göstergesi olarak üstünlüklerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yoğun bakım ünitesindeki sepsis tanısı almış sıvı replasmanı uygulanacak, 18 yaş üstü bireylerden 40 hasta dâhil edildi. İntrakraniyal basınç yüksekliği, konjestif kalp yetmezliği (EF<%40), kronik böbrek yetmezliği, stabil olmayan, solunum aktivitesi olanlar hastalar, gebeler ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dâhil edilmedi.

Çalışmamızda hastalar 2 gruba ayrıldı:

GRUP 1: Sıvı replasmanı sonrası CO'da %15 ve daha az artış olan hastalar (Sıvıya cevap vermeyenler).

GRUP 2: Sıvı replasmanı sonrası CO'da %15'ten daha fazla artış olan hastalar (Sıvıya cevap verenler).

Hastaların sıvı replasmanı öncesi demografik verileri (yaş, kilo, sepsis nedeni,

vücut yüzey alanı, SOFA skoru), vital parametreleri (SAB, DAB, OAB, KAH), kan laboratuvar değerleri (BUN/kreatin oranı, PaCO₂, laktat, ScVO₂) ve ölçüm değerleri (VKI_{max}, VKI_{min}, CVP, PI, PVI, CO, SV) kayıt edildi. Hastalara 15dk boyunca 10ml/kg kristaloid uygulandıktan sonra kayıt edilen parametreler tekrarlandı. Hastaların ölçülen VKI değerleri ile dIVK hesabı yapıldı. CO değerleri ile CI hesabı yapıldı.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların bazal ve mayi sonrası dIVK ve PVI değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.05).

Mayi replasmanı sonrası CO değerinde %15 ile altında ve %15 ile üstünde değişiklik olan hastaların bazal ve mayi sonrası ölçülen VKI değerleriyle hesaplanan dIVK değerleri, PVI değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.05). CO değişimi %15 sınırına göre ayrılan hasta grubunda dIVK için ROC analizi yapıldığında AUC 0,833 (0,739-0,926) bulunmuştur. Eşik değer %17.52 bulunmuş olup duyarlılık %77.5 özgüllük %72.5 bulunmuştur. CO değişimi %15 sınırına göre ayrılan hasta grubunda PVI için ROC analizi yapıldığında AUC 0,889 (0,817-0,962) bulunmuştur. Eşik değer %12.50 bulunmuş olup duyarlılık %72.5 özgüllük %92.5 bulunmuştur.

Sonuç: Hasta gruplarının sıvı durumu değerlendirmesi ve sıvıya yanıt değerlendirilmesi yapıldığında PVI ve dIVK ölçüldüğünde sepsisli hastaların yönetiminde noninvaziv, yatak başı, pratik, ucuz ve hızlı bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. İnvaziv girişimlerden dolayı oluşabilecek komplikasyonlardan uzaklaşmasını sağlamaktadır. Hastaları tespit etme ve yanıt verme konusunda yararlı olduğu gösterilmiş olsa da, devamlı monitorizasyon olarak kullanımını konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pleth variabiliti indeks, distensibiliti indeks, sepsis

ABSTRACT

Comparison of Pleth Variability Index and Vena Cava Inferior Diameter as Perfusion Indicator in Patients with Sepsis

Orhan GÖKTÜRK M.D., Sivas Cumhuriyet University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, 2020

Introduction and Objectives: Sepsis is frequently encountered in intensive care units in the classification of life-threatening diseases. The main factor in the treatment is the provision of vital parameters in order to maintain the vital functions of the organs up to the effectiveness of the antibiotherapy. Ensuring perfusion and oxygenation in patients has become the main target. Hypotension constitutes the most dangerous alarm condition in the course of multi-organ failure. The main cause of hypotension in patients is widespread vasodilatation causing hypovolemia. Fluid replacements for the elimination of hypovolemia constitute the first-line treatment. We compared PVI and dIVC dynamic tests to determine perfusion and hypovolemia and to evaluate fluid response. The aim of this study was to compare the advantages of PVI and dIVC as an indicator of perfusion in patients with sepsis.

Material and Method: Forty patients over 18 years of age who underwent fluid replacement for sepsis in the intensive care unit were included in the study. Patients with high intracranial pressure, congestive heart failure (EF <40%), chronic renal failure, unstable, respiratory activity, pregnant women and patients who refused to participate in the study were excluded. In our study, patients were divided into two groups:

GROUP 1: Patients with a 15% or less increase in CO after fluid replacement (those who do not respond to fluid).

GROUP 2: Patients with more than 15% increase in CO after fluid replacement (Fluid responders).

Demographic data of patients before fluid replacement (age, weight, cause of sepsis, body surface area, SOFA score), vital parameters (SBP, DBP, MAP), blood laboratory values (BUN/creatinine ratio, PaCO₂, lactate, ScVO₂) and measured values (VCI_{max}, VCI_{min}, CVP, PI, PVI, CO, SV) were recorded. After applying 10ml/kg

crystalloid for 15 minutes, the recorded parameters were repeated. Measured VCI values and dIVC were calculated. CO values and CI were calculated.

Findings: Significant differences were found between dIVC and PVI values of patients in both groups between patients after baseline and patient replaced fluid ($p < 0.05$).

DIVC values calculated by the baseline and post-fluid replacement VCI values of patients who had CO values below 15% and above 15% after fluid replacement were found to be significantly different ($p < 0.05$). When ROC analysis was performed for dIVC, AUC was found to be 0.833 (0.739-0.926). Threshold value was found 17.52% and sensitivity was found to be 77.5% and specificity was 72.5%. When ROC analysis was performed for PVI, AUC was found to be 0.889 (0.817-0.962). The threshold value was found to be 12.50% and the sensitivity was 72.5% and the specificity was 92.5%.

Results: When fluid status and fluid response were evaluated, PVI and dIVC were found to be a noninvasive, bedside, practical, inexpensive and rapid method for the management of sepsis patients. It provides to avoid complications due to invasive procedures. Although it has been shown to be useful in detecting and responding to patients, further studies are needed to use it as continuous monitoring.

Keywords: Pleth variability index, distensibility index, sepsis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Sepsis.....	3
2.1.2. Ciddi Sepsis ve Septik Şok.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans	6
2.1.4. Etyoloji	7
2.1.5. Konak-Patojen Etkileşimleri	8
2.1.6. Sepsis İlişkili Organ Disfonksiyon Mekanizması	10
2.1.6.1. Kardiyak İşlev Bozukluğu.....	12
2.2. Sepsisin Tanı ve Skorlama Sistemi	14
2.2.1. SOFA-Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru	15
2.2.2. Sepsiste Biyobelirteçler	17
2.2.2.1. C-Reaktif Protein.....	18
2.2.2.2. Prokalsitonin.....	18
2.2.2.3. Laktat	19
2.2.2.4. Veno-Arteriyal PaCO ₂ Farkı (Delta PCO ₂).....	21
2.3. Sepsiste Tedavi Prensipleri	25
2.4. Perfüzyon Index (PI)	28
2.4.1. Pleth Variability Index (Pletismografi değişkenlik indeksi)	30
2.5. Ultrasonografi.....	31
2.5.1. Ekokardiyografi.....	33

2.5.2. İVK Görüntülenmesi ve İVK Distensibilite indeks (dİVK).....	33
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	55
SONUÇ	62
KAYNAKLAR	63



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1: Grupların PVI dağılımı	44
Grafik 4.2: Grupların dIVK dağılımı	48
Grafik 4.3: Grupların CVP dağılımı.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sepsis ile ilişkili organ yetmezliğinde konakçı-patojen etkileşimi mekanizmaları	10
Şekil 2.2: Şiddetli sepsiste kalp fonksiyon bozukluğu mekanizmaları.....	14
Şekil 2.3: Krebs Siklusu	21
Şekil 2.4: Karbondioksit çözünme eğrisi.....	22
Şekil 2.5: Sepsiste bol sıvı gereksiniminin nedenleri	26
Şekil 2.6: Nabız oksimetre ile işlenmemiş infrared sinyallerin gösterimi.....	29
Şekil 2.7: Masimo nabız oksimetre ile PVI ölçümü	31
Şekil 4.1: ROC eğrisinde CVP'nin sıvı cevabını öngerebilme kabiliyeti.	53
Şekil 4.2: ROC eğrisinde PVI ve dIVK'nın sıvı cevabını öngörebilme yeteneklerinin karşılaştırılması.....	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Sepsis sınıflaması.....	4
Tablo 2.2: Sepsis teşhisi için genelleştirilmiş kriterler	5
Tablo 2.3: Bakteriyemi etkenleri.....	8
Tablo 2.4: Sepsiste organ yetmezliği özellikleri	11
Tablo 2.5: SOFA skoru	16
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri	38
Tablo 4.2: Sepsis ilişkili parametreler	39
Tablo 4.3: Hastaların hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.4: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası PVI eğerlerinin karşılaştırılması	44

Tablo 4.5: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası dIVK değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.6: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası dIVK değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.7: 28 günlük mortaliteye göre bazal ve mayi sonrası ScvO2 değerlerinin karşılaştırılması.....	52



KISALTMALAR DİZİNİ

SIRS:	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (Systemic inflammatory response syndrome)
%:	Yüzde
Dk:	Dakika
PaCO₂:	Parsiyel arteriyal karbondioksit basıncı (Partial carbondioxide pressure)
mmHg:	Milimetre / civa
° C:	Santigrat derece
mm³:	Milimetre küp
OAB:	Ortalama arter basıncı
SAB:	Sistolik arter basıncı
DAB:	Diyastolik arter basıncı
ml:	Mililitre
kg:	Kilogram
h:	Saat (hour)
SS:	Solunum sayısı
KAH:	Kalp atım hızı
WBC:	Beyaz küre (white blood cell)
SOFA:	Sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme skoru (Sepsis-related organ failure assessment)
PaO₂:	Parsiyel oksijen basıncı (Partial oxygen pressure)
FiO₂:	Fraksiyone oksijen konsantrasyonu

mg:	Miligram
dl:	Desilitre
μL:	mikrolitre
INR:	Uluslararası normalleştirilmiş oran (International normalized ratio)
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ICD:	Uluslararası hastalık sınıflandırması (International classification of diseases)
PAMPs:	Patojenle ilişkili moleküler modeller (Pathogen-associated molecular pattern molecules)
TLR:	Toll benzeri reseptörler (Toll like receptors)
NOD:	Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı (Nucleotide oligomerization domain)
NLR:	Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri (Nucleotide binding domain leucine rich repeat) reseptörler
TNF-α:	Tümör nekroz faktör-alfa (Tumor necrosis factor alpha)
DAMPs:	Tehlike ile ilişkili moleküler modeller (Damage associated molecular pattern)
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
ATP:	Adenozin trifosfat
ROS:	Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species)
LVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Left ventricular ejection fraction)
LV:	Sol ventrikül (Left ventricle)

RV:	Sağ ventrikül (Right ventricul)
BNP:	Beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide)
NT-proBNP:	Prohormonunun N-terminal fragmanı (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
PCT:	Prokalsitonin (Procalcitonin)
ALI:	Akut akciğer hasarı (Acute lung injury)
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome)
MODS:	Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multi organ failure syndrome)
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
CRP:	C reaktif protein (C reactive protein)
APACHE:	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (Acute physiology and chronic health evaluation)
Mmol:	Milimol
CoA:	Koenzim A
LDH:	Laktat dehidrogenaz
H⁺:	Hidrojen
pKa:	Asitlik sabiti
NaHCO₃:	Sodyum bikarbonat
CO₂:	Karbondioksit
ΔPCO₂:	Venöz-arteriyel karbondioksit parsiyel basınç farkı
PvCO₂:	Parsiyel venöz karbondioksit basıncı
O₂:	Oksijen

Hb:	Hemoglobin
CvCO₂:	Venöz kanda karbondioksit içeriği
CaCO₂:	Arteriyel kanda karbondioksit içeriği
VCO₂:	Karbondioksit üretimi
DO₂:	Oksijen sunumu (Delivery oxygen)
VO₂:	Oksijen tüketimi
ScvO₂:	Santral venöz oksijen satürasyonu
İV:	İntravenöz
µg:	Mikrogram
Ü:	Ünite
cmH₂O:	Santimetre su
ARDS:	Akut respiratuar distres sendromu
PEEP:	Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PI:	Perfüzyon İndeksi
POP:	Nabız oksimetre dalga formu
DC:	Sabit akım
AC:	Dalgalı akım
PVI:	Pletismografi değişkenlik indeksi (Pleth variability index)
kHz:	Kilohertz
Hz:	Hertz
Mhz:	Megahertz

İVK:	İnferior vena kava (inferior vena cava)
dİVK:	İnferior vena kava esneyebilirlik indeksi (Distensibility index of inferior vena cava)
CI-İVK:	İnferior vena kava kapanabilirlik indeksi (Collapsibility index distensibility index)
CVP:	Santral venöz basınç (Central venous pressure)
CO:	Kardiyak output (Cardiac output)
CI:	Kardiyak indeks (Cardiac index)
LVOD:	Sol ventrikül çıkış yolu çapı (Left ventricle outflow tract diameter)
OFVI:	Çıkış akım integrali (Outflow velocity integrale)
BUN:	Kan üre azot (Blood urea nitrogen)
Cre:	Kreatin (Creatinine)
LC:	Laktat klirensi (Lactat clearance)

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; enfeksiyona disregüle konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin birlikte olduğu bir sendrom olarak tanımlanır. Sepsis yüksek mortalite riski ile ilişkili dolaşım ve hücresel/metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (1, 2).

Prospektif gözlemsel bir araştırmaya göre, 8 akademik tıp merkezine yapılan başvuruların %2'si sepsis ilişkilidir. Bunların %25'i septik şok durumundadır ve 28 günlük mortalite %34 civarındadır (3). Sepsis; organ yetmezliği durumuna geçiş durumlarında mortaliteyi ciddi oranda artırmaktadır. Kalp hastalığı ve kanserden sonra hastanelerdeki 3. en sık ölüm nedeni durumundadır. Hastanelerdeki ölümlerin her 1/3 ya da 2/3'üne katkıda bulunur. Amerika Birleşik Devletlerinde 2011 yılında %5.2 ile 20 milyar dolar üzerinde bir hastane harcamasına neden olmaktadır. Önemli bir halk sağlığı sorunu ve mali yük oluşturmaktadır (4). Sepsis insidansı son zamanlarda komorbidite, erken tanı, yaşlanan nüfus ve ülkedeki hastalık bildirim kod sisteminin varlığına bağlı artış göstermiştir (5-6).

Sepsis ilk olarak 1989 yılında SIRS kriterlerine dayandırılarak Roger Bone ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında 1991 ve 2001 uluslararası konsensus konferansları, 2010 Merinoff sempozyumu, 2016 yılı sepsis ve septik şok tanımları için üçüncü uluslararası konsensus (Sepsis-3) ve 2018 yılında sepsiste hayatta kalma kampanyası (Surviving Sepsis Campaign) sempozyumu düzenlenmiştir.

Sepsisin modern tanımları, hem enfeksiyona hem de travmaya yanıt olarak oluşan karmaşık bir immün kaskadı, aynı zamanda bu yanıtla ilişkili klinik özellikleri tanımlamak için kullanılan SIRS kavramına dayandırılmıştır. SIRS teriminin klinik kullanımı, solunum hızı, kalp atış hızı, sıcaklık ve beyaz kan hücresi sayısındaki düzensizlikleri tanımlar. Dört kriterden ikisinin karşılanması, SIRS cevabını karşılar: solunum hızı >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg, kalp atış hızı >90/dk, sıcaklık >38 °C veya <36 °C ve beyaz kan hücresi >12.000/mm³ veya <4000/mm³ veya >%10 band formu (7).

Sepsiste uluslararası yapılan toplantılar sonrası mümkün olan en kısa zamanda tanı konulması gerektiği ve tedavinin agresif olarak başlanması önerilmektedir. Tedavi

protokolünde antibioterapi ve sıvı replasman tedavileri öncelik almaktadır. Hastalarda oluşan hipoperfüzyon durumunun ortadan kaldırılması, ciddi sepsis ve septik şoka gidişi önlemektedir.

Bizim amacımız; yoğun bakıma sepsis, ağır sepsis, septik şok tanıları ile kabul edildikten sonra, erken hedefe yönelik tedavi protokolü uyguladığımız hastaları hemodinamik olarak incelemektir. Sepsis hastalarında çok sık karşılaştığımız sıvı açığını tedavi etmek için uygulanan sıvı resusitasyon ile sıvı yanıtının nicelik olarak belirlenmesini ve resusitasyonu yönlendirmeye bir araç olmasını umuyoruz.



GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis Tanımı

Sepsisi tanımlamaya çalışmakla ilgili problem; klinik gözlem ve bağışıklık sistemi özellikleri açısından önemli ölçüde kişisel farklılıklar sunabilecek olmasından kaynaklanmıştır. Sepsis enfeksiyona bağlı olmasına rağmen, enfekte olmuş hastalarının hepsinin bir sendrom olarak nitelendirilebilecek klinik olarak kabul edilebilir bir fizyolojik tepkiye sahip olamaması, sepsisin kabul edilebilir pratik bir klinik tanımının oluşturulmasının zorlaştığını göstermektedir (8). Bu da sepsisin güncel tanımında kısıtlılıklar ortaya çıkarır. Sepsis tam olarak anlaşılamayan geniş bir süreç için kullanılan bir terimdir. Sepsisin ilk tanımlamalarına, SIRS kriterleri ile başlanmış dahi olsa, yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların %90'a kadarı SIRS kriterlerine uyuyor (9). Malesef, SIRS kriterleri genetik polimorfizme bağlı olarak, hasta çoğunluğunda, yüksek yanlış-negatif prediktif oranı ile yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip metodolojiye sahip değildir.

2.1.1. Sepsis

Sepsis enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkan, vücudun kendi doku ve organlarına zarar verdiği hayati tehdit eden bir durumdur. Sepsis, özellikle erken tanınmaz ve derhal tedavi edilmezse şok, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olur (10).

Sepsisin moleküler tanımı: Konaktan türetilen moleküller ve yabancı enfeksiyon ürünleri ile konaktaki immün yanıtta dengesiz aktivasyona neden olduğu moleküler mekanizmalar üzerinde olduğu düşünülmekte. Yabancı ve endojen moleküller, immün sistemin hücrelerinde eksprese edilen patojen tanıma reseptörleri ile etkileşime girer. Patojen tanıma reseptörlerinin aktivasyonu, sepsisin klinik belirtilerini ve semptomlarını üreten immün mediatörlerin salınması ile sonuçlanır (10). Geniş bir klinik yansımanın olmasının nedeni, sepsiste hem proinflatuar hem de antiinflatuar mekanizmaların aktive olduğunu düşündürmektedir (11).

Günlük uygulamada, klinisyenler genellikle toksik görünen bir hastayı tanımlamak için “septik” kelimesini kullanırlar. Kesin bir tanım için genellikle nörolojik, kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik veya pıhtılaşma sistemleri arasında organ disfonksiyonunun olduğu dönemi ciddi sepsis olarak nitelendirirler. Ne yazık ki; mevcut sepsis tanımı yüksek yanlış pozitif prediktif değere sahiptir. Halen

sepsis için umut edilen yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip serum belirteci, biyobelirteç, bakteriyel altın standart bir test mevcut değildir.

2.1.2. Ciddi Sepsis ve Septik Şok

Ciddi sepsis; sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanır.

Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden, vazopresör ihtiyacı olan hipotansiyon varlığındaki sepsis için kullanılmaktadır. Sepsis kaynaklı hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SAB)<90 mmHg veya ortalama arter basıncı (OAB)<70 mmHg veya SAB'ın 40 mmHg'dan fazla düşmesi olarak tanımlanır. Hipotansiyonu ortadan kaldırmak için vazopresör kullanımı gerekmektedir ve vazopresör ile hedeflenen OAB eşik değeri 65 mmHg olarak belirlenmiştir (12).

Tablo 2.1: Sepsis sınıflaması

SIRS dört kriterden ikisinin varlığı;	>38.3 °C veya <36 °C ateş >90/dk KAH >20/dk SS ya da PaCO ₂ <32 mmHg >12.000 hücre/μL ya da <4.000 hücre/μL WBC ya da olgunlaşmamış nötrofillerin (bant) >%10
Sepsis	Enfeksiyon kaynaklı SIRS
Ciddi sepsis	Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya çoklu organ yetmezliği kanıtı içeren sepsis
Septik şok	<90 mmHg kan basıncı olan sepsis

Disfonksiyonun ciddiyeti, klinik bulgulara, laboratuvar verilerine veya terapötik girişimlere göre anormallikleri ölçen çeşitli skorlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. Skorlama sistemleri içinde baskın olan 'Sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme skoru (SOFA)'dur. Yüksek SOFA değerleri mortalite ile ilişkilidir. Hesaplama için klinik laboratuvar değerleri kullanılır.

Ciddi sepsisteki organ disfonksiyonu ile ilişkili klinik bulgular;

- Sepsis ilişkili hipotansiyon
- Laktat değerlerinin laboratuvar normal değerlerin üzerinde olması
- Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen idrar çıkışının 0.5 ml/kg/h den az olması
- Pnömoni dışında bir enfeksiyon kaynağında, $PaO_2/FiO_2 < 250$ olduğu akut akciğer hasarı
- Pnömoni varlığında, $PaO_2/FiO_2 < 200$ olduğu akut akciğer hasarı
- Creatin > 2.0 mg/dl olması
- Bilirubin > 2 mg/dl
- Platelet sayımı < 100.000 μ L olması
- Koagülopati (INR > 1.5) olmasıdır (12).

Tablo 2.2: Sepsis teşhisi için geliştirilmiş kriterler (12).

Genel değişiklikler	Ateş > 38.3 °C Hipotermi (santral bölge ateş) < 36 °C KAH > 90 /dk ya da yaşa göre 2 birim standart sapmanın üzerinde olması Takipne Bozulmuş bilinç durumu Önemli derecede ödem Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glikoz > 140 mg/dL olması)
İnflamatuvar değişiklikler	lökositoz (WBC $> 12.000/\mu$ L) lökopeni (WBC $< 4000/\mu$ L) Normal WBC, % 10'dan fazla olgunlaşmamış form C reaktif proteinin 2 birim standart sapmanın üzerinde olması Prokalsitonin 2 birim standart sapmanın üzerinde olması
Hemodinamik değişiklikler	Arteriyal hipotansiyon (SAB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg,

SAB'ta yaşa göre 2 birim standart sapmanın altında 40 mmHg'dan fazla düşmesi	
Organ disfonksiyon değişiklikleri	Arteriyal hipoksemi Akut oligüri (2 saat sıvı replasmanına rağmen <0.5 ml/kg/h az idrar çıkışı) Kreatinde 0.5 mg/dL/ artış Kogülasyon anormalitesi (INR>1.5 ya da aPTT>60s) İleus (bağırsak seslerinin yokluğu) Trombositopeni (platelet değeri <100.000 μ L) Hiperbilirubinemi (Total bilirubin>4 mg/dL)
Doku perfüzyon değişkenleri	Hiper laktatemi (>1 mmol/L) Kapiller dolulukta azalma ya da ciltte beneklenme

Septik şokta hipotansiyona bağlı hipoperfüzyon oluşmakta ve belirgin artmış laktat seviyeleri oluşmaktadır. Bununla birlikte, hiperlaktatemi, daha yüksek ölüm oranlarını öngören makul bir hastalık şiddeti belirteçidir (13).

2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans

Sepsis hakkındaki gelişmeler mikroorganizmaların keşfi ile başlamış olup, bulaşıcı patojenitenin incelenmesi ve sistemik toksitenin yıkıcı süreciyle olan ilişkisiyle modern tanımlamaları devam etmiştir. Hastaneye yatmayı gerektiren, SIRS kriterlerini karşılayan bir çok hastada şüpheli enfeksiyon odağı olduğu için vaka sayısı oldukça fazla çıkmaktadır. 1995 yılında Rangel-Frausto tarafından yapılan bir çalışmada, araştırma birimlerine başvuran hastaların yaklaşık %68'inin (hem servis, hem de YBÜ) SIRS için kriterleri karşıladığını, bu grubun %26'sının sepsis, %18'inin ağır sepsis ve %4'ünün septik şok geliştirdiğini belirtti (14). 2001 yılında Angus ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ABD' de sepsis görülme sıklığı 100.000 kişi başına 300 vaka olarak tahmin edilmiştir. Kohort çalışmalarında ağır sepsis gelişen hastaların %50'sinden fazlasına yoğun bakım desteği istenmiştir. Yoğun bakımda sepsis prevalansını saptamaya yönelik yapılan çalışmalardan biri de 2009 yılında Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan EPIC II çalışmasıdır. EPIC II çalışmasına 75 ülkenin 1300 yoğun bakım ünitesinde yatan 14.000 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %70'i enfekte olarak yoğun bakıma kabul edilmiş ve

enfeksiyondan bağımsız olarak hastanede ölüm riski 2 kat artmıştır (15). Servis şartlarında ise hastaların yoğun bakım ünitelerine göre daha az ve yetersiz belgelendiği için prevelansta farklılıklar ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Martin ve ark. tarafından 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada ABD’de son 20 yılda insidans %13.7 oranına düşmüştür. Genel ölüm oranı (%27.8’den %17.9’a) düşse de, artan insidans, toplam ölüm sayısında artışa neden olmuştur (16).

Dünyanın dört bir yanında yapılan çalışmalarda ölüm oranları azalıp, hastanede kalış süreleri kısaltmaya devam etse de, sepsis insidansında artış olmaya devam etmiştir. Bu durum kemoterapi ve organ transplantasyonu için immüsupresan ilaç kullanımında artış suçlanmış, sepsis kodlama sistemindeki değişimler ile açıklanmıştır.

Sepsis insidansını belirlemeye çalışan araştırmacılar tarafından ICD kodlama sistemi kullanılmış olup, farklı ICD kodlarının kullanıldığı yönetime bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Ciddi sepsiste ise oranlar yöntemler arasında daha yakın bulunmuştur.

2.1.4. Etyoloji

Sepsise neden olan mikroorganizmalar için 1979 ve 1987 yılları arasında yapılan Martin ve ark. yaptığı kohort çalışmasında gram negatif bakteriler baskın olarak bulunmaktadır (16). Günümüzde ise gram pozitif bakteriler baskın hale gelmiştir. 2000’li yıllara gelindiğinde ise gram-pozitif organizmalar enfeksiyonların %52.1’ini, gram negatifler %37.6’sını ve mantarlar %4.6’sını oluşturmaktadır. Polimikrobiyal ve anaerobik etkenler ise geri kalanını oluşturmaktadır. 1979 yılından bu yana mantar enfeksiyonları %207 artış göstererek oransal olarak en çok artış gösteren mikrobiyal ajan olmuştur. Enfeksiyon etkenindeki kaymanın nedeni olarak invaziv prosoderlüredeki artış ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki artış düşünülmektedir.

Martin ve ark. yaptığı kohort çalışmasında vakaların %70’inde etyolojik bir ajan izole edildi. Staphylococcus aureus tek başına toplam enfeksiyonların %20.5’ini ve Pseudomonas ise %20’sini oluşturduğu görüldü. Çeşitli suşlar bağımsız olarak hastane mortalitesiyle ilişkiliydi: Enterococcus, Pseudomonas ve Acinetobacter.

Akciğerler sepsise yol açan en yaygın enfeksiyon bölgesidir. EPIC II kohort

çalışmasına göre akciğerler toplam enfeksiyonların yaklaşık %64'ünü oluştururken, abdominal enfeksiyonlar % 20, vasküler sistemden gelen odaklar %15 ve renal/genito-üriner sistem enfeksiyonları % 14 olarak izlenmektedir. İlk EPISEPSIS kohortu benzer sayıları bulmuş, yine solunum yolu enfeksiyonları diğer sepsis vakalarından daha fazla bulunmuştur (%41) (17).

Kanadadaki hastanelerin YBÜ'lerinde Leligdowicz tarafından yapılan ve 2014'te yayınlanan retrospektif bir çalışmada, etyolojik ajan ile mortalite arasındaki ilişki ortaya kondu. Çalışmada genel olarak yaklaşık %70'lik kültür pozitifliğiyle gram pozitifler en yaygın etiyolojik ajan olarak saptandı (%34.2 gram pozitiflere karşılık %25.7 gram negatifler). Önceki kohort çalışmalarda olduğu gibi sepsis gelişimi için en sık rastlanan enfeksiyon yeri akciğerdi. Bunun yanında sepsise neden olmuş dissemine enfeksiyonlar ve karın içi enfeksiyonları kaynağa göre en yüksek ölüm riskini oluşturuyordu. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise; odak yeri aynı kalmakla beraber enfeksiyona neden olan ajan değiştiğinde mortalite ve morbidite tamamen etkilenmektedir. Örneğin; katater ilişkili koagülaz negatif staphylococcus sepsisi ile katater ilişkili candida sepsisi karşılaştırıldığında süreç tamamen farklı ilerlemektedir.

Tablo 2.3: Bakteriyemi etkenleri

Bakteriyemi etkenleri		
Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
Gram negatif basiller	60	47-58
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

CİNEL İ. Sepsiste Patogenez. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences. 2006;2(32):8-20.

2.1.5. Konak-Patojen Etkileşimleri

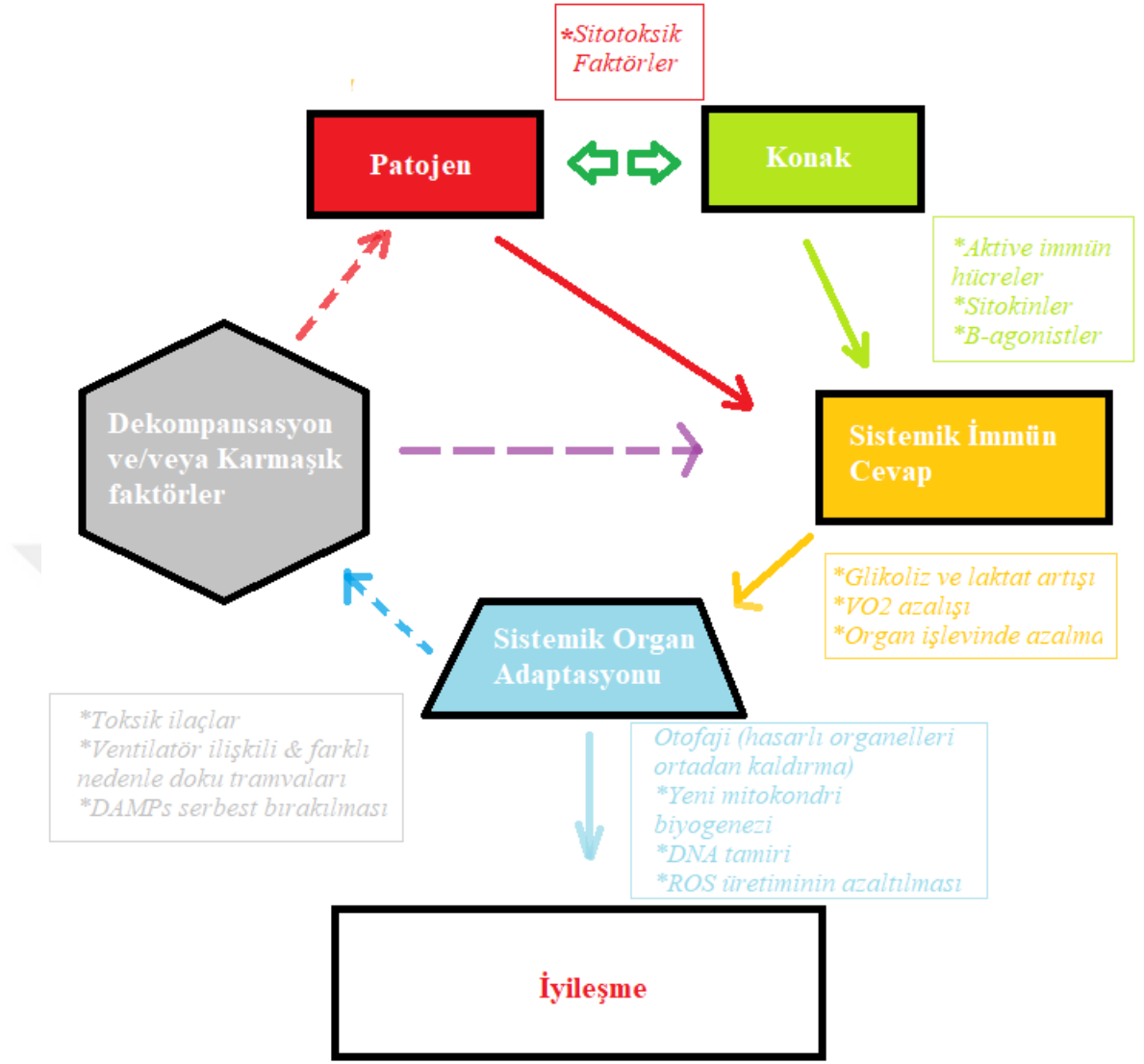
Mikrobiyal faktörler doğrudan veya dolaylı olarak sistemik organlara toksik etkide bulunabilmektedir. Bunlardan bir tanesi streptokok bakterisi bileşenlerinden olan

koenzim difosfopiridin nükleotidinin (DPN)'dir. Mitokondriyal oksidatif metabolizma gibi hayati olan sitrik asit döngüsünün bileşenleri dâhil olmak üzere birçok metabolik yolu inhibe eder (18). Gram negatif organizmalarda ise ekzoenzim-S ve ekzoenzim-T hayati sinyal yollarının (örn: RAS protein aracılı) inhibasyonunu ve hücre iskeletini bozması ile potansiyel sitotoksiktir (19). Diğer bir örnek ise PA-I lektin/adezin molekülü bakterilerin epitelyal bariyerlerden translokasyon yaparak geçiş yapmasını sağlayabilmektedir (20).

İmmün sistem, patojenle ilişkili moleküler modelleri (PAMPs) tanımaya yönelik tepkiye neden olmak için sistem geliştirmiştir. Bu mekanizma patojenin imha edilmesini sağlar ancak konakçıda da hasar oluşumunu tetikler. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler), PAMPs açısından bir şekilde spesifiktir.

Konakçı immün sistem tarafından enfeksiyona cevap olarak ilk salınan mediyatörlerden birisi tümör nekroz faktör-alfadır (TNF- α). Sistemik inflamatuvar süreci başlatmasıyla beraber enfeksiyonun indüklediğine eş değer bir organ hasarına da katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda TNF- α 'nın veya diğer enflamatuvar mediatörlerin erken inhibasyonunun koruyucu olduğu gösterilememiştir. Bu başarısızlıkların açıklamaları açık değildir. Muhtemelen insanlardaki sepsisin başlangıcına bağlı olarak tedavinin zamanlaması, geciken terapi zamanlaması ve konak immün yanıtının karmaşık yapısı ile ilgilidir.

PAMPs ve güçlü bağışıklık tepkisine ek olarak, tehlike ile ilişkili moleküler modeller (DAMPs) olarak adlandırılan konakçı faktörlerin salınması yoluyla bağışıklık tepkisini sürdürme kabiliyetini sağlar. Mitokondrilerden salınan bazı proteinler (N-formüle edilmiş proteinler, hipometillenmiş CpG DNA, kardiyoipin, ATP ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A bakterilerle benzer immünite sağlarlar. Endojen DAMPs hücre hasarı veya apoptoz sırasında sekestre edilmek üzere sağlam konak hücrelerinde üretilirler. Sepsis ilişkilendirilmiş birkaç DAMPs bulunmakla beraber, şiddetli sepsis vakalarında sistemik olarak saptanmış mitokondriyal DNA'nın biyobelirteç olarak kullanıldığı gösterilmiştir (21). Sepsis sırasında gelişen karmaşık mekanizmalar, neden herhangi bir özel moleküler hedefi bloke etme girişimlerinin sonuçları iyileştiremediğini göstermektedir.



Şekil 2.1: Sepsis ile ilişkili organ yetmezliğinde konakçı-patojen etkileşimi mekanizmaları

2.1.6. Sepsis İlişkili Organ Disfonksiyon Mekanizması

Herhangi bir hayati organ sepsisten olumsuz yönde etkilenebilir. Hem organ işlev bozukluğunun ciddiyeti hem de organ tutulumunun heterojenliği açısından aşırı çeşitlilik, organa özgü mekanizmaları düşünmek yerine, sistemik organ fonksiyon bozukluğu mekanizmalarını işaret etmektedir. Bu bağlamda, enfeksiyöz organizmalardan salınan toksinlerin ve aktif immün hücrelerin ve/veya vital metabolik substratların dağılımındaki değişiklikler, sepsis kaynaklı organ yetersizliklerinin

patogenezinde en yaygın şekilde suçlanmaktadır. Bununla birlikte, bu basit hastalık modelleri tam olarak yanıt oluşturmamıştır ve hayati organ işlev bozukluğunu sepsis bağlamında açıklamak için yeni paradigmlar ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2.4: Sepsiste organ yetmezliği özellikleri

Organ	Klinik Bulgular	Histopatoloji	Geri dönüşümlü mekanizmalar	Geri dönüşümsüz mekanizmalar
Akciğer	*Akciğer Ödemi *Hipoksi *Hiperkarbi ya da Hipokarbi	*Ödem (alveolar+interstisyel) *Lameller cisimler *Tip1 pnömosit nekrozu/apoptozisi *İnflamasyon (erken dönem) *Fibrozis (geç dönem)	*Endotelial hasar *Sürfaktan kaybı *Epitelial hasar/işlev bozukluğu *Vazoregülatör defekt	*Pulmoner fibrozis *Pulmoner hipertansiyon *Ventilasyon/Perfüzyon bozukluğu
Kalp	*Normal/azalmış LVEF *Sağ ventrikül dilatasyonu *Hafif troponin yüksekliği *Aritmiler (atrial>ventriküler) *MR'da Anormal T2 sinyali	*Minimal miyosit hasarı *Minimal ödem *Minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	*Kalsiyum regülasyonunda bozulma *Oksidatif stres *HIF-1 α yoluyla "Kıış uykusu" *Mitokondriyal işlev bozukluğu	*Miyokardiyal yeniden şekillenme
Böbrek	*BUN/Kre yükselmesi *GFR de azalma *TİT'de anormal hücre yapıları	*Orta ve şiddetli akut tubuler nekroz *Minimal glomerulonekrozis *Minimal ödem *Minimal apoptozis *Sağlam damar yapısı	*Hipoperfüzyon -Reyonel vazoregülasyon -Sistemik hipotansiyon *Oksidatif stres *Mitokondriyal defektler *Endotelial işlev bozukluğu	*Glomeruloskleroz (nadiren)
Karaciğer	*Albumin düşüklüğü *Transaminazlarda yükselme *Hafif Kolestaz *Koagülopati *Hipoglisemi (yaygın değil)	*Ödem *Minimal periportal inflamasyon *Nekrozis (septik şok dışında nadir) *Minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	*Metabolik yollarda yeniden programlanma *Mitokondriyal otofaji *Oksidatif stres *Endotelial hasar *Kupffer hücrelerinin bağırsak mikrobik geçişi ile aktivasyonu *Üretimin baskılanması *Bozulmuş mikrobik temizlenme	*Yaygın hasar
Beyin	*Bozulmuş mental durum (deliryum) *Nonspesifik EEG dalgaları *Status epilepticus *Serebral enfarkt *Lökoensefalopati	*Genellikle normal *Ölümcül septik şokta görülen lokalize hücre ölümü	*Oksidatif stres *Mitokondriyal işlev bozukluğu *Endotelial hasar (kan/beyin bariyerinde defekt) *İnflamasyon	*Lokilze hücre ölümü (nadiren) *Beyaz cevherde değişimler *Uzun dönem bilişsel işlev bozukluğu

Olası mekanizmalar için hayvan modellerinden toplanan verileri göz önünde bulundurmadan önce, insanlarda neyin var olduğunu tespit etmek önemlidir. Ne yazık ki, hastane ortamında yaşayan insanlarda sadece görüntüleme çalışmaları ve doku örneklemeleri çalışılabilir. Sepsis hastalarının ölüm sonrası incelenmesi, dokuların hızlı bozulması nedeniyle karmaşık hale gelebilmektedir. Yapılan birkaç çalışmada akut septik şoktan ölenlerin hayati organlarındaki hücrelerinde endoplazmik retikulum ve mitokondriyelerinde şişme ve mitokondriyal bozulma ve yaygın hücre nekrozu ile bozulma olduğu görülmüştür. Şokun erken evresinde hayatta kalanlar ise devam eden çoklu organ yetmezliklerinden ölmek üzere hayatta kalmışlar ve hücre ölümünü önlemek için hasarlı hücre bileşenlerini ortadan kaldırmak için otofagositoz kanıtları bulunmuştur (22).

Pek çok inflamatuvar mediatör değişmiş metabolizmaya katkıda bulunmasına rağmen, TNF- α sepsis sendromunun prototipik bir mediatörüdür (23). TNF reseptörü aktivasyonu, mitokondriyal DNA hasarına ve mitokondriyal karmaşık aktivitelerinin inhibe edilmesine yol açan reaktif oksijen türlerinin (ROS) [(süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH.), peroksil (ROO.), lipid peroksil (LOO.), alkoksil (RO.)] oluşumunu kuvvetle indükleyen polimorf nükleer ve monositler dâhil olmak üzere çeşitli immün hücrelerde pro-inflamatuvar yolları teşvik eder. ROS oluşumu, antioksidan mekanizmaların (manganez süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz) kapasitesini aştığı zaman, mitokondri zarından por geçirgenliği ile sitozole geçer. Bu durum elektrokimyasal gradiyanta çözülmeye neden olarak mitokondriyal dejenerasyonu tetikler. Dejenere mitokondri lizozom tarafından otofajiye uğrayarak katastrofik bir durumla sonuçlanır. Hatta bu durum programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) tetikleyebilir. Bu nedenle, sepsisin erken evresindeki sistemik TNF- α salınımı, hücre ölümünün indüksiyonu yoluyla hücrelerin ve hayati organların canlılığını ve fonksiyonunu etkileyebileceği de açıktır (24).

2.1.6.1. Kardiyak İşlev Bozukluğu

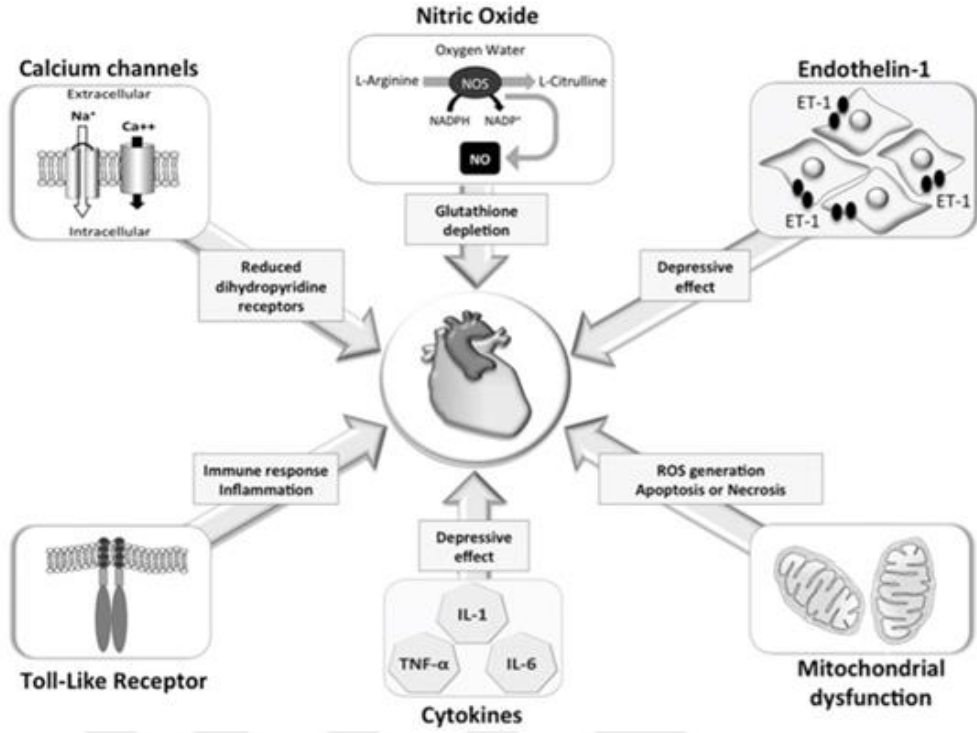
Şiddetli sepsis, genellikle düşük LVEF ve troponin salınımı ile ilişkilidir. Troponin yükselmesi, aterosklerotik koroner hastalığın yokluğunda ve hemodinamik durumdan (ör. şok) bağımsız olarak mortaliteyi öngörür (25). Miyokarda sepsise bağlı gelişen taşikardi, artmış kalp debisi nedeniyle talep edilen oksijen karşılanamaz

ve miyokarda 'talep iskemisi' ortaya çıkar. Kardiyak dokuların histolojik analizinde nekroz veya apoptozla anlamlı bir miyokard hücre ölümü gösterilemez. Yapılan elektron mikroskopisinde orta derecede mitokondriyal şişlik ve hasar gösterilir ancak kontraktıl birimlerin ve diğer tüm kardiyomiyosit yapılarının görünümü büyük oranda normal görülmüştür (26).

Miyokard disfonksiyonu sol ventrikül (LV) sistolik veya diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül (RV) sistolik disfonksiyonunu içerebilir ve en sık ekokardiyografi ile tanı konur ve özellikle diyastolik fonksiyonun mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (27).

Kardiyak biyobelirteçlerden, miyokard disfonksiyonu ve/veya subklinik miyokard iskemisinin ölçümleri için beyin natriüretik peptidi (BNP) ve prohormonunun (NT-proBNP) N-terminal fragmanı; sol ventrikül dolum basıncı ve miyokard duvar gerginliği belirteçleri olarak değerlendirilir. BNP sepsisli hastaların yaklaşık %71'inde yükselir ancak spesifik değildir. LV sistolik veya diyastolik disfonksiyonu gösterebilir. Yüksek BNP seviyeleri septik hastalarda mortalite ile ilişkilidir (28-30).

Kritik hastalarda yeni başlayan aritmi sıklığı yaklaşık %12'dir. Yeni başlayan aritmilerin çoğu, en sık atriyal fibrilasyondur (31). Sepsis atriyal fibrilasyon ve diğer taşiaritmiler için hem medikal hem de cerrahi olarak kritik hastalarda bir risk faktörüdür. Sepsis sırasında atriyal fibrilasyon, hastaların çoğunda ilk 3 gün içinde meydana gelir. Kritik hastalıklarda aritmi gelişimi için risk faktörleri arasında yaş, paroksizmal atriyal fibrilasyon öyküsü, koroner bypas öyküsü, daha yüksek SOFA skoru, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör kullanımı vardır (31-33). Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyonu olan sepsisli hastaların daha uzun YBÜ kalma süresine sahip oldukları, daha sık ve uzun süreli mekanik ventilasyona ihtiyaç duydukları ve daha yüksek mortalite oranları göstermektedir (31, 34, 35, 36).



Şekil 2.2: Şiddetli sepsiste kalp fonksiyon bozukluğu mekanizmaları. (Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care. 2014;29(4):500–11.)

2.2. Sepsisin Tanı ve Skorum Sistemi

Sepsis, enfeksiyon varlığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanır. Teşhise yönelik bu klasik yaklaşım, taşikardi ve ateş gibi klinik bulgulara ve ilgili mikrobiyolojik verilerin varlığında lökositoz dahil laboratuvar bulgularına dayanmaktadır (37). YBÜ hastalarının %90'ından fazlası sepsis kriterlerini yerine getirmekte olup, çoğu YBÜ kabulü enfeksiyonla ilişkili nedenlerden dolayıdır. Bu sebeple ilerleyen süreçlerde bilinç durumu eklenmiştir (38). Reaktif bir lökositozun spesifik olmayan doğası göz önüne alındığında, enfeksiyona işaret eden daha fazla sayıda biyobelirteç ile desteklenmiştir. Sepsisi tanımlamada bakteri ürünlerine cevap olarak dokulardan salındığı gösterilmiş prokalsitonin (PCT) dâhil edilmiştir. Tanısal kriterlerin bu genişlemesi, hematolojik sistemin anomalilerinin yanı sıra akut akciğer hasarı (ALI/ARDS), akut böbrek hasarı, potansiyel bağırsak veya karaciğer fonksiyon

bozukluğu için spesifik tanımlayıcı kriterler de eklenmiştir. Doku perfüzyon bozukluğunu göstermedeki laktik asit seviyesi (laktat>1 mmol/L) yükselmesi tanımlanması, hipoperfüzyondan daha ziyade erken tanı için kullanılmıştır. Temelde hücresel seviyedeki organ fonksiyon bozukluğu olan bir hastayı tanımlamaya çalışılmıştır (38). Tanı kriterleri ve skora sistemlerinin sayısız olmasına rağmen, sepsis ile ilişkili morbidite ve mortalite üzerindeki en büyük etki klinik dikkat ve artmış şüphe ile olmaktadır.

2.2.1. SOFA-Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SOFA YBÜ hastalarında organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan bir skora sistemidir. Hastanın tıbbi durumunun ciddiyetini belirlemede fayda sağlamaktadır. Altı organ sisteminin fonksiyonu için 0 ila 4 arasında puanlama yapılarak hesaplanır. MODS'ta ölüm ihtimalinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Orijinal SOFA skoru 16 ülkede 40 YBÜ'de takip edilen 1449 hastanın kohort sonucundan türetilmiştir (39).

SOFA yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde hesaplanır. Sonraki her 48 saatte bir tekrar hesaplanır. Ortalama ve en yüksek puanlar mortalitenin en prediktif değerleridir. Puanda yaklaşık %30 oranında bir artış olması en az %50 oranında mortalite ile ilişkilidir (40). SOFA skoru sepsiste mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesini kolaylaştırmak için bir araç olarak Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine-SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine-ESICM) tarafından onaylanmıştır (41) . SCCM/ESICM 2016 önerilerinde yaşamı tehdit eden organ bozukluğu için SOFA skorunda 2 puan artışın hastane mortalitesinde %10 artış gösterdiği belirtilmiştir.

Hızlı SOFA (quick SOFA, qSOFA) puanı YBÜ dışında erken sepsisli hastaları belirlemek amacıyla “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)” tarafından ileri sürülmüştür (41). Bu skora sisteminde hastalar yatak başında kolaylıkla belirlenebilecek özelliklerin her biri için birer puan alırlar; solunum sayısı ≥ 22 /dk. , mental durumda bozulma GKS ≤ 13 ve sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg. Bu özelliklerden iki ve daha fazla puan alınması kötü prognoz göstergesidir. Bu skora sisteminin klinik önemi laboratuvar incelemesi gerektirmemesi, hızla hesaplanmasının yanında sıklıkla tekrarlanabilir olmasıdır. Bu

kriterlere göre hasta yakın monitorize edilebilir, organ disfonksiyonu araştırılabilir, antibiyotik tedavisi başlanabilir veya değiştirilebilir. Gerekli durumlarda YBÜ'ye sevk edilebilir. Ancak, YBÜ dışında rutin kullanılmadan önce prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. qSOFA skorunun parametrelerindeki darlık nedeniyle; tanı koyma ve tarama amacıyla kullanılmayacağı yönünde eleştirilmektedir. Ancak sepsis tanısı konulan hastalarda prognozu öngörmede kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Tablo 2.5: SOFA skoru

Değişkenler	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Platelet (x10 ³ /μL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Hipotansiyon (mmHg)	Yok	OAB< 70	*Dopamin≤5 ya da dobutamine ihtiyacı	*Dopamin>5, Epinefrin≤0.1, Norepinefrin≤0.1	*Dopamin>15, Epinefrin>0.1, Norfepinefrin>0.1
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

*katekolamin dozu: μg/kg/dk

Sepsis tanısı geleneksel olarak enfeksiyon tespitine dayanır. Mikrobiyal kültür, bakterilerin tespiti için altın standarttır. Bununla birlikte, bu tür teknikler zaman alıcıdır ve özellikle yavaş üreyen mikroorganizmalarda veya antimikrobiyal maruziyet altında olan hastalarda, önemli yanlış-negatif oranlarla karşılaşılır (42). Ayrıca, geleneksel kültür tekniklerinin zaman alan yapısı, septik hastaları uzun süre uygun olmayan antimikrobiyal tedavi altında bırakabilir. Septik şokun başlamasının ardından, etkin antimikrobiyal tedavinin uygulanmasında her saatlik gecikme için sağkalımda yaklaşık %8'lik bir azalma bildirilmiştir (43).

Çeşitli teknolojiler kültür tekniklerine potansiyel alternatif olarak ortaya çıkmıştır. İlk olarak enfeksiyonların teşhisi için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmıştır (44). Bir başka gelişme ise mikrodizi analizi olmuştur. Mikrodizi analizi ile virülan ve direnç genleri dahil olmak üzere çok sayıda mikrobiyal gen tespit edilip ve analiz edilir. Bir patojenden gelen nükleik asitler floresan tarayıcıyla etiketlenir ve hibridizasyon ile karşılık gelen nükleik diziler ile birleşerek hibrit moleküller oluşur. Oligonükleotit problemleri tarafından tanımlanmış bir dizide bir mikroçipe bağlanır. Bir floresan tarayıcı veya sitometre daha sonra bu hibridizasyonu ölçer. Mikrobiyal mikrodiziler, bakterilerin toksin üretimi, direnç ve virülansını tanımlar (45).

2.2.2. Sepsiste Biyobelirteçler

Mikroorganizmaları tanımlama tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, sepsiste açık klinik belirtileri olan hastaların, neredeyse üçte ikisinde mikrobiyolojik etken üretilmemektedir. Bu amaçla, sepsisin erken teşhisine rehberlik etmekte biyobelirteçler ortaya çıkmıştır. Biyobelirteç, bir hastalığın varlığını veya ilerlemesini gösteren ölçülebilir bir değerdir. NIH Biyobelirteçler Tanımları Çalışma Grubu, bir biyobelirteçi “normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak, objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir karakteristik ürün” olarak tanımlamıştır (46). Bir biyobelirteçin ideal özellikleri, tekrarlanabilir, düşük maliyetli, nesnel olarak ölçülebilen ve aynı zamanda enfeksiyon ile diğer kritik hastalık nedenlerini açıkça ayırt edebilir olmasıdır. İdeal biyobelirteçler hem erken tanı hem de risk sınıflandırması ve prognoza yardımcı olmalıdır. Sepsis değerlendirmesinde 200'e yakın biyobelirteç çalışılmıştır. Teşhis için güncellenmiş kriterlerde C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT), inflamatuvar değişkenlerin bir parçası olarak kabul edilir (47).

Sitokinlerden TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-1 β dâhil birçok sitokin septik yanıtta erken yükseldiği gösterilmiştir. Bu pro-inflamatuvar sitokinler, birçok immün hücreyi aktive eder ve değiştirir. IL-6, sepsis ve diğer kritik hastalıkların teşhisi için en çok çalışılan sitokin olmuştur. IL-6, karaciğerden CRP ve diğer akut faz reaktanlarının üretimini artırır. IL-6 yükselmesinin derecesinin sepsisten ölüm riski ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (48). Sitokinler ayrıca travmatik yaralanma, cerrahi prosedürler, inme

gibi durumlarda belirgin şekilde yükseldiğinden kullanımı oldukça sınırlıdır. Sitokinlerin biyobelirteç olarak ana rolü, tanısal değerden ziyade prognostik görünmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışma, sepsisi diğer inflamatuvar koşullardan ayırabilecek potansiyel bir sitokin panelinin geliştirilmesine odaklanmaya başlamıştır. Ancak bugüne dek sonuçların sınırlı olduğu kanıtlanmıştır (49).

2.2.2.1. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP bakterilerin fosfolipid bileşenlerini bağlar ve böylece bakterilerin makrofajlarla uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Bununla birlikte CRP, elektif cerrahi işlemlerden, travmatik yaralanmalardan, yanıklardan veya miyokard enfarktüsünden sonra arttığından, spesifik olmayan bir iltihap belirteçidir. CRP'nin bakteriyel enfeksiyonlar için bir belirteç olarak duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %68–92 ve %40-67'dir (50). CRP seviyeleri hastalığın derecesi ve enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir ve azalan CRP seviyeleri, klinik çözünürlük ve antimikrobiyal tedaviye yanıt ile ilişkilidir. CRP'nin spesifik olmayan doğası, özgüllüğünü büyük ölçüde sınırlamaktadır (51).

2.2.2.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) sıklıkla sistemik bakteriyel enfeksiyon ve sepsis sırasında artar. PCT, sağlıklı bireylerde düşük seviyelerde tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanan kalsiyum düzenleyici bir hormon olan kalsitoninin bir öncüsüdür. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki bir PCT seviyesi 0.05 ng/ml'den azdır. Bununla birlikte, enfeksiyonlu hastalarda PCT'nin birçok doku ve organdan salındığı belirtilmektedir. PCT'nin bakteriyel enfeksiyonun tanısal bir işareti olarak daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Kullanımı Amerikan Yoğun Bakım Derneği tarafından desteklenmektedir (52). Bununla birlikte, bakteriyel veya fungal enfeksiyonların aksine, viral enfeksiyonlu hastalarda, PCT seviyelerinin düşük veya normal olduğu görülmektedir. Yaralanma veya enfeksiyona cevap olarak, PCT'nin 2-4 saat içinde hızla yükselmesi ve CRP gibi 24 saat yükselme süresi beklenmemesi avantaj oluşturmaktadır (53). Ayrıca, PCT seviyeleri bağışıklık sistemi baskılanmış durumlardan, nötropeniden veya steroid gibi bağışıklık değiştirici ilaçların kullanımından etkilenmez. PCT düzeylerinin, septik hastalarda hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu, APACHE veya SOFA skorları gibi hastalık şiddet derecesi ile korele

olduğu gösterilmiştir. PCT seviyelerinin enfeksiyonun kontrol altına alınmasından sonraki 24 saat içinde PCT seviyelerinin yarıya indiği görülmüştür. Bu nedenle, birçok yazar, antimikrobiyal ajanların süresini yönlendirmek ve potansiyel olarak kısaltmak için PCT seviyelerini kullanarak tedavi protokollerini yönlendirmektedir (54). Bakteriyel enfeksiyonlardan sepsis tanısı için PCT'nin metaanalizlerinin, sırasıyla %75 ve %80'lik bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir. PCT tüm enfeksiyon tiplerinde eşit prediktif değere sahip değildir. SIRS'lı, travmatik yaralanmalı veya bir ameliyattan hemen sonra enfekte olmayan hastalarda salınabilecek doku hasarı ürünlerinin, PCT salımını uyardığı ve diğer biyobelirteçleri aktive ettiği de belirtilmiştir (55).

2.2.2.3. Laktat

Laktat sepsisteki bir diğer biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Normal plazma laktat konsantrasyonu 0,3-1,3 mmol/L dir. Plazma konsantrasyonları laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi temsil eder.

Sitoplazmada glikoliz, ara metabolit piruvatı üretir. Aerobik koşullar altında piruvat, Krebs'in döngüsüne girmek için asetil CoA'ya dönüştürülür. Anaerobik koşullar altında piruvat, laktat dehidrojenaz (LDH) ile laktik aside dönüştürülür. Sulu çözeltilerde, laktik asit neredeyse tamamen laktat ve H⁺'ye ayrışır (7.4±3.9'da pKa) . Sonuç olarak, laktik asit ve laktat terimleri, birbirlerinin yerine bir şekilde kullanılır. Laktat, plazmada NaHCO₃ ile tamponlanır. Laktat üretimi eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve ciltten yapılır. Bazal laktat üretimi 0.8 mmol/kg/saat'dir (1300 mmol/gün).

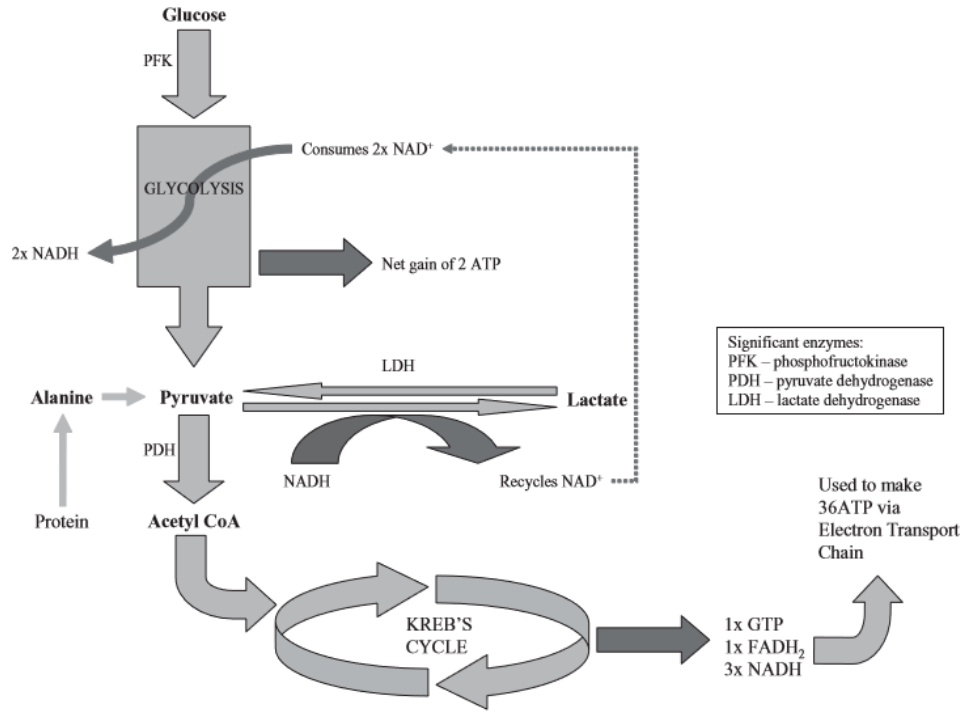
Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Periportal hepatositler içerisindeki metabolizma, glukoneojenez ve daha az oranda CO₂ ve suya oksidasyon işlemlerini içerir. İskelet ve kardiyak miyositler ve proksimal tübül hücreleri gibi mitokondri bakımından zengin dokular, laktatın kalanını piruvat haline dönüştürerek uzaklaştırır. Laktatın % 5'inden azı renal olarak atılır.

Laktat anaerobik metabolizmanın yan ürünü olduğu düşünülmekte ve elverişsiz bir atık ürün olarak algılanmaktadır. Laktat enerji için bir mekik gibi görünür. Laktatın sitozoldeki üretim bölgesinden komşu hücrelere ve oksidasyonunun ve sürekli metabolizmasının meydana gelebileceği çeşitli organlara (örneğin kalp,

karaciğer ve böbrek) aktarıldığı varsayılmaktadır. Laktat ayrıca vazodilatasyon ve katekolamin salınımını indükleyebilir ve yağ, karbonhidrat oksidasyonunu uyarabilir. Laktatın her zaman anaerobik dokulardan üretildiği düşünülüyordu, ancak şimdi anaerobik metabolizmaya girmeyen çeşitli doku yataklarının, stress-hastalık altındaki vücut dokusunda laktat ürettiği görülüyor (56).

Sepsisli hastaların tanımlanmasına yardımcı olmak için son zamanlarda serum laktatı üzerine odaklanıldı. Perfüzyon bozukluğu ile laktat üretiminin artması ya da organ işlev bozukluğuna ikincil bozulmuş klirensin olması, serum laktatındaki yükselmenin acil servisteki ciddi sepsis hastalarının risk sınıflandırması için etkili bir belirteç olduğunu göstermiştir (57). Mikkelsen ve arkadaşlarının yayınladığı yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar, klinik olarak anlamlı hipotansiyondan bağımsız olarak serum laktatındaki yükselmelerin, şiddetli sepsis ile acil servise başvuran hastalarda artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58). Birlikte ele alındıklarında, bu çalışmalar serum laktatının sepsisle ilgili tıbbi karar alma sürecinde tarama testi olarak iyi performans gösterebileceğini öne sürmektedir.

Araştırmacılar, sepsisli hastaları yakalamak için geleneksel olarak kullanılan 4 mmol/L'den yüksek serum laktat seviyelerini ele almaya başlamıştır. Amaç şiddetli sepsis hastalarının, klinik seyrinin erken döneminde inflamatuvar kaskadını durdurmak ve ilerlemeden önce perfüzyon anormalliklerini tersine çevirmek ve tedavi etmektir. Shapiro ve ark. sepsisli hastaların düşük laktat seviyesi (0-2.5 mmol/L) ve orta laktat seviyesi (2.5-3.9 mmol/L) vs. yüksek laktat (>4.0 mmol/L) olan 1.280 tıbbi kaydını incelemiş ve mortalite oranları sırasıyla % 4.9, % 9.0 ve % 28.4 olarak bulmuşlardır (59). Benzer şekilde, Mikkelsen ve ark. 2.0-3.9 mmol/L arasında bir laktata sahip hemodinamik olarak stabil bireylerin, 2.0 mmol/L'den daha az bir laktata sahip olanların iki katı bir mortalite oranına sahip olduğunu buldu (58). Bu son bulgular, laktat ≥ 4.0 mmol/L'nin, son organ disfonksiyonu ve olumsuz sonuçlarla ilgili olduğunu gösteren araştırmalarla tutarlıdır.



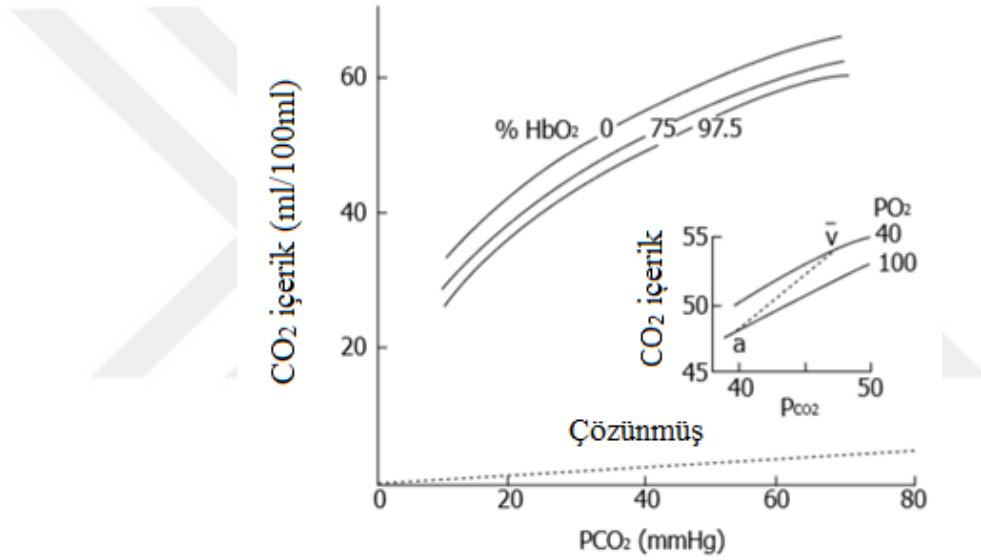
Şekil 2.3: Krebs Siklusu

2.2.2.4. Veno-Arteriyel PaCO₂ Farkı (Delta PCO₂)

Kanda CO₂ üç şekilde taşınır: kan plazmasında çözülmüş halde, hemoglobindeki karbomino bileşikleri ile karboksihemoglobin (karbominohemoglobin) şeklinde ve karbonikanhidraz aracılı reaksiyonlarla bikarbonata dönüştürülerek (70). CO₂'in kanda taşınımını birçok faktör etkilemektedir. Doku perfüzyonu ile ilişkili olarak kandaki O₂ basıncındaki değişiklikler CO₂ taşınımında önemli rol oynamaktadır. CO₂'den H⁺ iyonları hemoglobin bağlanma için O₂ ile rekabet eder. Buna bağlı olarak, yükselen oksijen değerleri hemoglobinin H⁺ ve kan CO₂'nin Hb'e olan afinitesini azaltır (Haldan etkisi). Haldan etkisi kan oksijenlendiğinde akciğerlerde Hb'den CO₂ salınımını ve dokulara oksijen verildiğinde Hb'e CO₂ taşınımını desteklemesidir (70).

Doku hipoperfüzyonunun, çoklu organ yetmezliklerinin patogenezinde anahtar bir faktör olduğu konusundaki farkındalık, kritik hastalarda doku perfüzyonu göstergeleri üzerine araştırmalara yönlendirmiştir (59). Bu bağlamda, septik şoklu

hastalarda venöz-arteriyel karbondioksit parsiyel basınç farkı (ΔPCO_2) doku hipoperfüzyonunun bir belirteci olarak önerilmiştir (60-66). Aslında, düşük akım durumlarında gözlenen ΔPCO_2 'deki artış, doku durgunluk fenomeniyle –kan akış yavaşlaması ile mikrovasküler staz oluşumu- açıklanabilen arteriyel CO_2 kısmi basıncındaki (PaCO_2) bir düşüş yerine, esas olarak venöz hiperkapni ile ilgilidir. Nitekim geçişteki yavaşlamaya bağlı olarak, efferent mikrodamarlardan geçen kan birimi başına CO_2 ilavesi daha yüksektir. Bu da venöz kanda CO_2 kısmi basıncında bir artışa neden olur (PvCO_2) (67-69).



Şekil 2.4: Karbondioksit çözünme eğrisi. CO₂ içeriği (ml/100ml) vs. PaCO₂ Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı. Eğriler arasındaki farklılıklar kanda daha yüksek CO₂ içeriğine ve daha düşük ΔPCO_2 değerini sağlar. Hemoglobinin oksijen doygunluğu CO₂ ayrışma eğrisinin konumunu etkiler (Haldan etkisi).

Venöz-arteriyel CO₂ basınç farkı ΔPCO_2 , karışık venöz kandaki PCO₂ (PvCO_2) ve arter kanındaki PCO₂ (PaCO_2) arasındaki değişimdir. Fick difüzyon yasasının CO₂'e uygulanması;

$$- \text{CO}_2 \text{ üretimi (VCO}_2) = \text{kardiyak debi} \times (\text{CvCO}_2 - \text{CaCO}_2).$$

CO₂'in kanda taşınım presipleri sebebi ile PCO₂ ve CCO₂ arasındaki ilişki parabolik bir eğri oluşturmasına rağmen, bu durumun değiştirilebilmesi için VCO₂=kardiyak debi×k×ΔPCO₂ (k;sabit katsayı) şeklinde doğrusal bir ilişki oluşturulmuştur (69). Bu nedenle, modifiye fick denkleminde göre ΔPCO₂, CO₂ üretimine (VCO₂) doğrusal olarak bağlanacak ve kardiyak debiyle ters ilişkili olacaktır (71). Normal koşullar altında, ΔPCO₂ değeri 2 ile 6 mmHg arasında değişmektedir (68).

Doku durgunluk fenomeninde akıştaki yavaşlama ile efferent mikrodamarlara geçen birim kan başına CO₂ ilavesinin artması PvCO₂'yi artırmakla beraber, spontan solunum koşullarında hipoperfüzyon oluşumunun hiperventilasyonu tetiklemesi ve PvCO₂ ve PaCO₂ arasında gradyan oluşumuna neden olmaktadır (72). Bu sebeple özellikle spontan solunumu olan hastalarda PvCO₂'yi değerlendirmek yerine ΔPCO₂'nin hesaplanması daha büyük fayda sağlayacaktır (73).

Vallet ve arkadaşlarının yaptığı izole bacak modeli çalışmasında gösterilmiştir ki; Akış durumu korunmuş doku hipoksisi koşullarında, venöz kan akımı, hipoksik hücreler tarafından üretilen CO₂'in temizlenmesi için yükseltilmelidir. Böylece CO₂ üretimi azalmasa bile ΔPCO₂ değeri artmaz. Tersine, düşük akış durumlarında, ilave CO₂ üretimi olmasa bile doku CO₂ durgunluk fenomeni nedeniyle ΔPCO₂'de artışa neden olabilir. ΔPCO₂'deki değişiklik hipoksik hipoksiden ziyade iskemik hipoksi ile ilişkilendirilmiştir. Bu da kalp debisiyle ilişkisini kuvvetlendirmektedir (67). ΔPCO₂, doku hipoksisinin bir belirteci olarak değil, aşırı CO₂ miktarını temizlemek için yeterli bir venöz kan akışının olup olmadığının göstergesi olarak görülmelidir.

ΔPCO₂'nin ölçümü ve yorumlanmasında kaçınılması gereken birçok hata kaynağı vardır: uygun olmayan numune kabı, antikoagülan hacmine kıyasla yetersiz numune hacmi, hastayla bağlantılı hattaki sıvı ya da venöz kan ile kontaminasyon vb. Yapılan analizlerde ΔPCO₂ için ölçüm hatasının ±1,4 mmHg'in tespit edilebilir en küçük fark olduğunu bulunmuştur. Gerçek bir ölçüm değişikliğini tanımlamak için ölçülmesi gereken en az değişiklik ±2 mmHg olarak belirlenmiştir. Bu, ΔPCO₂'deki değişikliklerin, gerçek değişiklik olarak kabul edilmesi için ±2 mmHg'den fazla olması gerektiği anlamına gelir (74).

Ospina-Tascon ve arkadaşları, septik şok hastalarının ilk altı saatlik

reanimasyonu sırasında yüksek ΔPCO_2 'nin (≥ 6 mmHg) kalıcılığının, daha ciddi çoklu organ yetmezliği ve daha yüksek ölüm oranı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Görel Risk=2.23, P=0.01) (65).

Vallée ve arkadaşları, ScvO_2 'nin %70'in üzerinde olduğu resusite edilmiş septik şok hastalarında ΔPCO_2 'nin global bir doku hipoperfüzyon göstergesi olarak kullanılabileceği hipotezini test etmişlerdir. Normal bir DO_2/VO_2 oranına rağmen, kan laktat konsantrasyonu >2 mmol/L olan, bozulmuş doku perfüzyonu olan hastaların, yüksek ΔPCO_2 (>6 mmHg) ile kaldığını gösterdiler. Ayrıca, ΔPCO_2 değeri düşük olan hastalarda laktat azalışı daha yüksek bulundu. Hastalar SOFA skorunda, ΔPCO_2 değeri yüksek olanlara göre, anlamlı derecede daha fazla azalma gösterdi (75). 80 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, Septik şokun çok erken dönemlerinde, altı saatlik resüsitasyon sonrası normal bir ΔPCO_2 'ye (≤ 6 mmHg) ulaşan hastaların, kan laktatında ve SOFA skorunda ΔPCO_2 'yi (>6 mmHg) normalleştiremeyenlere göre daha fazla azalma olduğunu görüldü. İlginç bir şekilde, ilk altı saatlik resüsitasyon sonrası, $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg ve $\text{ScvO}_2 > \%70$ hedeflerine ulaşan hastalar, YBÜ mortalitesinin bağımsız bir prognostik faktörü olduğu saptanan en yüksek kan laktat azalmasına sahip hastalar olarak bulunmuştur (76).

Görüldüğü gibi yüksek ScvO_2 değerleri, septik şokta oluşabilecek bozulmuş doku hipoperfüzyon ve hipoksinin varlığını engellemez (77, 78). CO_2 'nin çözünürlüğü çok yüksek olduğundan (O_2 'nin yaklaşık 20 katı), iskemik dokulardan efferent damarlarına yayılma kabiliyeti olağanüstüdür. Bu da onu aşırı hassas bir hipoperfüzyon göstergesi yapar. Sonuç olarak, O_2 difüzyon zorluğunun olduğu durumlarda (şant ve tıkalı kılcal damarlar) doku O_2 alımının azalmış olur ancak CO_2 hala efferent damarlara yayılır, klinisyen ΔPCO_2 'yi değerlendirdiğinde hipoperfüzyonu açığa çıkarır (64).

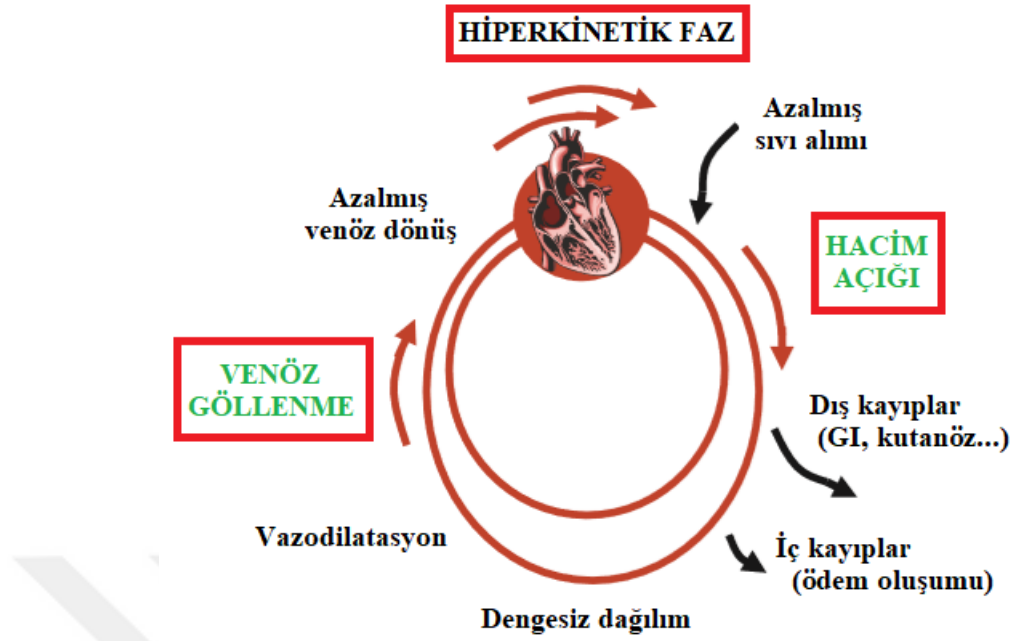
Yapılan analizlerde, kardiyak outputun ΔPCO_2 'nin genişlemesinde anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur (79). ΔPCO_2 'deki değişiklikler kardiyak output ve VCO_2 'deki değişikliklere paralel olarak yorumlanmalıdır. Aerobik koşullar altında, ScvO_2 ile birlikte ΔPCO_2 'nin değerlendirilmesi, septik şok hastalarında dobutamin için doz ayarlanmasında tedaviyi yönlendirmede tek başında kardiyak outputtan daha çok yardımcı olabilir (80). Sistemik hemodinamik üzerindeki etkilerine paralel olarak

dobutamin, α_1 -adrenerjik özellikleri ile potansiyel termojenik etkilidir ve VO_2 'yi dolayısıyla VCO_2 'yi artırabilir (81). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, dobutamin dozu kademeli olarak 0-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dan kullanıldığında, ΔPCO_2 'nin kalp debisindeki artışa paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, dobutaminin, bu dozdaki termojenik etkileri nedeniyle, kardiyak outputtaki daha fazla artışa rağmen, 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ya arttırıldığında değişmemiş bir ΔPCO_2 gözlenmiştir (80). Bu nedenle ΔPCO_2 klinisyene hemodinamik ve dobutamin metabolik etkileri arasında ayırım yapmada yardımcı olabilir. Kararlı kronik kalp yetmezliği hastalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (82).

ΔPCO_2 , doku hipoksisinin bir işaretçisi yerine doku perfüzyonunun bir belirteci (yani, dokular tarafından üretilen CO_2 'yi uzaklaştırmak için kan akışının yeterliliği) olarak düşünülmelidir. Başlangıçta ΔPCO_2 artmış bir hastada (≥ 6 mmHg), klinisyenler, $ScvO_2$ de dahil olmak üzere normal makro-dolaşım parametrelerine rağmen kan akışının yeterli olamayacağını farkında olmalıdır. ΔPCO_2 , septik şoklu hastaların reanimasyonunun başlangıcından itibaren izlenmesinde, doku perfüzyonunda kardiyak outputun yeterliğinin değerlendirilmesinde ve böylece tedaviyi yönlendirmede değerleri bir araçtır. hipoksisinin bir belirteci olarak değil, aşırı CO_2 miktarını uzaklaştırmak için yeterli bir venöz kan akışının göstergesi olarak görülmelidir.

2.3. Sepsiste Tedavi Prensipleri

Sepsis ve septik şok acil durumlardır, tedavi ve resüsitasyona hemen başlanması gerekir. Hipoperfüzyon belirtileri varlığında ilk üç saatte en az 30 ml/kg İV kristaloid sıvı verilmelidir. Sıvı resusitasyonu takiben hemodinamik durum yakın takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir. Değerlendirme detaylı klinik muayene ve mümkün olan fizyolojik değişkenlerin (nabız, kan basıncı, arteriyal oksijen saturasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkış vb.) takibini noninvaziv veya invaziv monitörizasyon yapılır (83-85).



Şekil 2.5: Sepsiste bol sıvı gereksiniminin nedenleri

Şüphelenilen sepsis veya septik şok olan hastalarda antibiyotiklerin başlanmasını geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce uygun rutin mikrobiyolojik kültürleri (kan kültürü dahil) alınmalıdır. Uygun rutin mikrobiyolojik kültürler her zaman en az iki set kan kültürü (aerobik ve anaerobik) içerir (83-85).

Antimikrobiyal tedavi İV tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içinde başlamalıdır. Tüm olası patojenlerin (bakteriyal ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş-spektrulu tedavi başlanır. Patojen tanımlaması ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenerek ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılır. En olası bakteriyal patojenlere yönelik ampirik kombinasyon tedavisinin (farklı antimikrobiyal sınıftan en az iki antibiyotik) kullanılır. Çoğu ciddi enfeksiyon durumunda 7-10 günlük antimikrobiyal tedavi yeterlidir. Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, staphylococcus aureus bakteriyemisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropeni gibi immünolojik yetmezlik olan hastalarda daha uzun süreli tedavi uygundur. Antimikrobiyal tedavi değişimi için günlük değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi süresinin kısaltılmasına destek olmak amacıyla prokalsitonin düzeyi ölçümleri kullanılabilir (83-85).

Sepsis ve septik şok hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun spesifik anatomik tanısı mümkün olan en kısa sürede konulmalıdır. Sepsis kaynağı olduğu düşünülen intravasküler kataterler başka damar yolu sağlandıktan sonra çıkartılmalıdır (83-85).

Sıvı resüsitasyonunda ilk seçenek olarak kristaloidler kullanılır. Aşırı miktarda kristaloid gereksinimi olursa hacim replasmanında albümin eklenir (83-85).

Vazoaktif medikasyonda ilk seçenek noradrenalindir. Ortalama arteriyel basıncı yakalamak için vazopresin (0.3 Ü/dk) veya adrenalin ekelenerek noradrenalin dozu azaltılabilir. Yeterli sıvı yüklemesi ve vazopresör ajana rağmen ısrarlı hipoperfüzyonda dobutamin eklenmelidir (83-85).

Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlamazsa 200 mg/gün İV hidrokortizon kullanılabilir (83-85).

Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça, eritrosit transfüzyonu yalnız hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL düşünce yapılmalıdır. Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit $<10.000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$) olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey $<20.000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonu kullanımı uygundur. Aktif kanama, cerrahi veya invazif işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeylerinde ($\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$)) trombosit transfüzyonu verilmelidir (83-85).

Sepsis ilişkili akut respiratuar distres sendromu tanılı erişkin hastalarda hedef tidal hacim olarak 6 mL/kg tidal hacim uygundur. Plato basınçları 30 cmH₂O üst limiti ile sınırlandırılmalıdır. Orta-şiddetli derecede ARDS'de yüksek PEEP uygulaması uygundur. Rekrutment manevraları kullanılmalıdır. PaO₂/FiO₂<150 olan hastalarda pron pozisyon kullanılabilir ve bu hastalarda ≤ 48 saat süreli kas gevşetici ajan kullanımı yararlıdır. Aspirasyon riskini azaltmak ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önlemek için yatak başı 30-45 derece kaldırılmalıdır. Weaning için uygun hastalarda spontan solunum denemeleri yapılmalıdır (83-85).

Kan glukoz düzeyi >180 mg/dL olduğunda insülin başlanılmalıdır hedef ≤ 180 mg/dL olarak belirlenmelidir (83-85).

Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal

replasman tedavisi uygulanabilir. Sadece kreatin yüksekliği veya oligüri için renal replasman tedavisine başlanması uygun değildir (83-85).

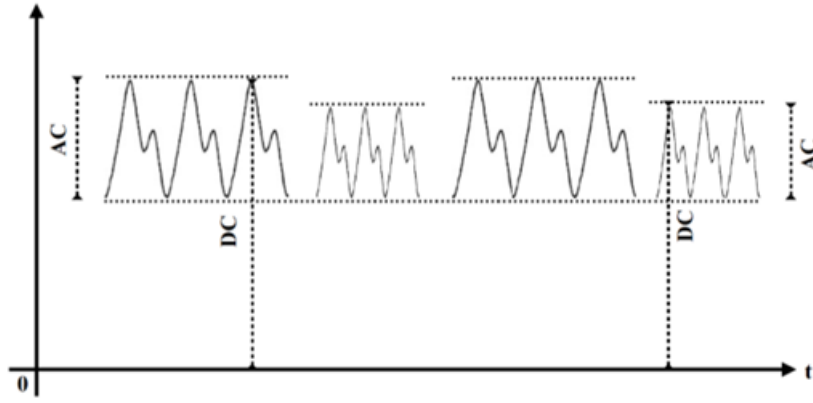
Hipoperfüzyon ilişkili laktik asidemisi ve pH düzeyi ≥ 7.15 olan hastalarda iyileşme veya vazopresör gereksinimini azaltmak amacıyla sodyum bikarbonat tedavisi yapılmaz (83-85).

Kontrendike olmadıkça venöz tromboemboli için farmakolojik profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin için kontrendikasyon var ise anfraksiyone heparin kullanılabilir. Farmakolojik profilaksi kontrendikeyse mekanik venöz trombo emboli profilaksisi uygulanmalıdır (83-85).

Nütrisyon için tek başına enteral yol desteklenmeli, enteral nütrisyonu parenteral nütrisyon eklenmemelidir. Erken enteral nütrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde İV glukoz başlanmalı, 7 gün içinde enteral nütrisyonu uygun hale geldiğinde enteral nütrisyoyna geçilmeli, parenteral nütrisyon başlanmamalıdır. Erken hipokalorik veya erken tam doz enteral nütrisyon uygundur ve hastanın toleransına göre nütrisyon artırma stratejisi kullanılabilir. İmmün destek olarak omega-3 yağ asitleri, İV selenyum, glutamin ve arjinin rutin olarak önerilmemektedir. Gastrik rezidü hacmin rutin kontrolüne gerek olmamakla beraber enteral nütrisyon intoleransı veya yüksek aspirasyon riski taşıyan hastalarda ölçüm yapılabilir ve prokinetik ajan kullanılabilir. Bu hastalara post-pilorik beslenme tüpleri yerleştirilmelidir (83-85).

2.4. Perfüzyon Index (PI)

Perfüzyon indeksi (PI) nabız oksimetre dalga formu (POP) tarafından periferik dolaşımdaki iki bileşenin absorbe ettiği infrared ışınlarını oranlayarak hesaplanmaktadır. Bu bileşenler periferik dokulardaki pulsatil arteriyel kan akımı (dalgalı akım=AC) tarafından absorbe edilen ışın miktarı ve statik dokular (örn. deri, kemik, doku, pulsatil olmayan kan akımı; sabit akım=DC) tarafından absorbe edilen ışın miktarıdır. Perfüzyon indeksi, bu iki bileşenin oranlanmasının yüzde olarak ifadesidir. ($PI=[AC/DC]\times 100\%$) formülüyle hesaplanır ve POP amplitüdünü yansıtır (86).



Şekil 2.6: Nabız oksimetre ile işlenmemiş infrared sinyallerin gösterimi

AC: Pulsatil arteriyel akımdaki infrared sinyal absorpsiyonu

DC: Cilt ve diğer dokuların sabit infrared sinyal absorpsiyonu

t: Zaman

Sıvı yönetiminde yeterli doku perfüzyonunun sağlandığını öngörebilmek için ve dolaşım hacmini değerlendirebilmek için doktorlara yardımcı olmaktadır. Perfüzyon indeksi vücudun periferik perfüzyonunun girişimsel olmayan ve indirekt ölçümünü sağlar. Ölçülen bölgeye göre değişiklik gösterebilir. Nabız oksimetre ile absorbe edilen infrared ışının (940 nm) pulsatil sinyal ile pulsatil olmayan sinyale yüzde olarak oranıdır (87). En iyi ölçüme ulaşmak için oksijenizasyonunun iyi olduğu düşünülen ve görece daha düzenli PI ölçümü veren parmak ucu, el, ayak parmağı, burun, kulak ve alın gibi alanlar tercih edilmelidir. Ölçüm yapılan alandaki oksijenlenmiş kan akımına bağlı olarak mikrovasküler yapıdaki değişim PI değişimine yansır. Lokal vazokonstriksiyon durumunda PI azalırken, lokal vazodilatasyon durumunda artış gösterir (88).

Cihazı üreten şirket tarafından PI normal değerleri 0.3-10.0 arasında olduğu bildirilmiştir. Çeşitli hastalık grupları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar yeterli sayıda olmadığından sınır değerler ile ilgili bir görüş birliği yoktur.

2.4.1. Pleth Variability Index (Pletismografi değişkenlik indeksi)

Solunum ve dolaşım birbiriyle yakından ilişkilidir. İnspirasyon sırasında venöz basınç düşer, venöz dönüş artar ve sağ ventrikül atım hacmi artar. Kan akciğerde göllenir ve sol atım hacmi ve sistolik kan basıncı düşer. Ekspirasyonla kalbin soluna kan akışı artar sol atım hacmi ve kan basıncı artar. Pozitif basınçlı ventilasyon esnasında ise tam tersi dolaşım etkileri oluşur (89). Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda bu kardiyopulmoner etkileşime dayanan dinamik belirteçlerin sıvı yanıtılığının iyi bir göstergesi olduğu defalarca gösterilmiştir. Nabız oksimetre pletismografik dalga boyu yüksekliğindeki solunumsal değişimlerin ameliyathane ve yoğunbakımdaki mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sıvı yanıtılığını öngörebildiği gösterilmiştir (90). PI ve PVI pletismografik dalga formu analizi ile non-invaziv olarak sürekli ölçülebilen parametrelerdir. PVI solunum döngüsü esnasında PI'de oluşan dinamik değişikliklerin otomatik ve sürekli ölçümüdür.

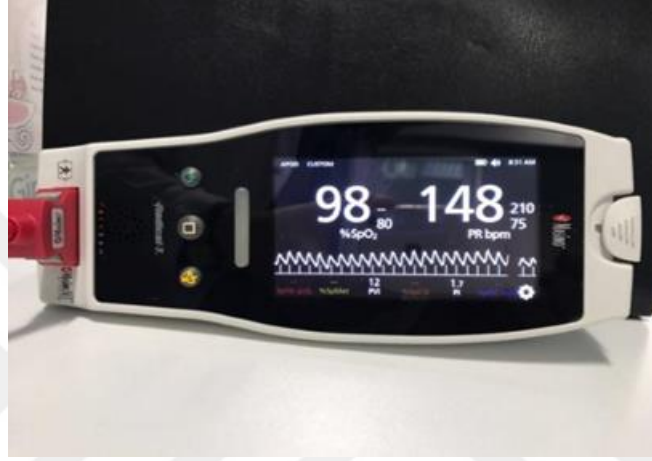
Formül;

PVI: $((PI_{max}-PI_{min})/PI_{max}) \times 100\%$ şeklindedir (90).

PVI ın hedefi sürekli olarak pulse oksimetre pletismografik dalga boyu büyüklüğündeki solunumsal değişikliklerin değerini saptamak, numerik bir değer sağlamaktır. Çalışmalarda PVI için birden çok eşik değer bulunmuştur. Hepsinde değerler birbirine yakındır. PVI değerinin %13 ve üstü olması sıvı yanıtılığın açısından sınır olarak görülmektedir (91).

PI ölçümü PVI değerlendirmesi için esas teşkil eder. PVI'ın değişik PI değerlerine göre değişkenliği ve bağımlılığı vardır. Düşük perfüzyon durumlarında PVI'ın sıvı yanıtılığını öngörme kapasitesinin azaldığı, $PI > \%4$ ile belirtilen yüksek perfüzyon durumlarında yanıtılı ve yanıtısız hastaları ayırma yeteneğinin iyileştiği tespit edilmiştir (92). Genel anestezi altında mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sempatik tonustaki düşme sebebiyle PVI değerleri daha stabil seyretmektedir (90). Çalışma prensibindeki fizyolojik temelden dolayı spontan soluyan hastada ve aritmi varlığında pletismografik endekslerin de öngörme kabiliyetini kaybetmesi beklenir. Bu

endekslerin doğruluğunu etkileyen bir diğer neden ise ölçüm bölgesidir. Sempatik sistem aracılı vazomotor tonus değişikliklerine daha dirençli olması sebebiyle alın ve kulak memesinden ölçüm yapıldığında doğruluğu artmaktadır (93). Fakat yapılan çalışmaların genelinde ölçümler parmaktan yapılır. Ölçüm pozitif basınçlı ventilasyon sırasında oluşan kalp akciğer etkileşimine dayandığından tidal volümün en az 8 ml/kg olması gerekmektedir.



Şekil 2.7: Masimo nabız oksimetre ile PVI ölçümü

2.5. Ultrasonografi

Ses mekanik boyamsal bir dalga gibi hareket eder ve bu dalgada öne ve arkaya doğru olan parçacık hareketi ses dalgasının yayıldığı yöne paraleldir. Ultrason yüksek frekanslı bir sestir ve 20 kHz'in üstündeki mekanik titreşimleri ifade eder. İnsan kulağı 20 Hz-20 kHz arasındaki frekanslara sahip sesleri işitebilmektedir. Tıpta tanısal amaçlı kullanılan ultrasonun frekansı 2 Mhz ve 15 MHz arasındadır (94).

Piezoelektrik etkisi bazı materyallere uygulanan mekanik kuvvetlere (sıkıştırma veya germe) cevap olarak bir elektrik şarjının oluşmasıyla gösterilen bir olaydır. Kuvars kristalleri ve seramik materyaller gibi hem doğal hem de insan yapımı materyaller piezoelektriksel özellikler gösterebilirler. Kurşun zirkonat titanat da piezoelektrik materyal olarak tıbbi görüntüleme için kullanılmaya başlanmıştır. Bu materyallerin probun içine yerleştirilmesiyle, prob elektrik enerjisini mekanik titreşimlere daha etkin biçimde dönüştürebilmektedir. Bu mekanik titreşimler daha

sonra elektrik enerjisine dönüştürülmektedir (94).

Ultrason dalgası dokuda yayılırken çeşitli etkileşimlere maruz kalır. Bunların en önemlileri şunlardır;

-Yansıma; bir ultrason dalgası farklı ortamların sınırlarından geçerken, dalganın bir kısmı yansır, diğer kısmı ise iletilir.

-Saçılma; pürüzlü yüzeyler veya heterojen ortam tarafından ses dalgalarının herhangi bir yöne tekrar yönlendirilmesidir.

-Absorbsiyon; ses dalgasının direkt ısıya çevrilmesi olarak tanımlanır. Başka bir deyişle, ultrason taraması dokuda ısı oluşturur. Yüksek frekanslar alçalardan daha fazla oranda emilirler. Buna karşın yüksek tarama frekansları daha iyi aksiyel çözünürlük sağlarlar. Eğer ultrason penetrasyonu istenen yapıları göstermede başarısız oluyorsa, penetrasyonu artırmak için daha düşük frekansın seçilmesi gerekmektedir (94).

Ultrason Görüntüleme modları;

A-Mod (amplitüd); en eski ultrason modudur. Prob ortama tek bir ultrason dalgası yollar ve dönen sinyali bekler. Basit tek boyutlu bir ultrason görüntüsü oluşturur.

B-Mod (brightness); A-modundaki tek bir piezoelektrik elemanın aksine, çizgi şeklinde dizilmiş 100-300 adet piezoelektrik elemanla aynı anda tarama yaparak bölgenin iki boyutlu görüntülemesini sağlar. İncelenen alanın kesitsel görüntülerini verir.

Doppler Modu; ses kaynağı ile alıcısının birbirlerine göre göreceli hareketlerinin ses dalgasının frekans veya dalga boyunda değişikliklere neden olması olarak tanımlanmaktadır. Renkli Doppler, B-mod ultrason görüntüsüne yüklenmiş Doppler etkilerinin renkle kodlanmış bir haritasını meydana getirir. Kan akımının yönü hareketin proba yaklaşması ya da uzaklaşmasına bağlıdır.

M-Mod (motion); ultrason taramasında tek bir ses demeti hareket sinyali içeren bir resim meydana getirmek için kullanılabilir. Bu şekilde kalp kapağı gibi bir yapının hareketinin dalga şeklinde gösterilmesi sağlanabilir. M-modu kardiyak görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır (94).

2.5.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kardiyak anatomisinin ve akım dinamiklerinin direkt görüntülenmesine dayanan bir yöntemdir. Dolaşım yetmezliğinin sebepleri araştırılırken yapısal kardiyak anormallikleri, kontraktileti ve intravasküler hacmi değerlendirebilir. Ekokardiyografi ile ön yük, sağ ve sol ventriküllerin diyastol sonu hacimleri hesaplanabilir. Sıvı yanıtılığını değerlendirmede transtorasik ekokardiyografi (TTE) non invaziv, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir (95).

2.5.2. İVK Görüntülenmesi ve İVK Distensibilite indeks (dİVK)

Aortun sağında retroperitonda konumlanır. İVK'yı görüntülemek için düşük frekanslı (3.5-5 MHz) bir transduser (konveks veya sektör prob) kullanılır. Subkostal bölgeden değerlerlendirilir. İnce duvarları ve solunum varyasyonu ile ayırt edilir. İVK karaciğer arkasından geçer, hepatik venler toraks boşluğuna girmeden önce İVK'ya katılır ve İVK sağ atriuma drene olur. Literatürde İVK çapının ölçülmesi gereken yere ilişkin önemli farklılıklar mevcuttur. Amerikan Ekokardiyografi Derneği rehberi, İVK'nın sadece sağ atriyumdan yaklaşık 2 cm uzaklıkta, hepatik venlerin yakınında değerlendirmesini önermektedir (96). İVK'nın çapı, inspiryum sonunda ve ekspiryum sonunda İVK'nın uzun eksenine dik olarak ölçülmelidir. İVK'nin değişik solunum döngüleri boyunca gözlemlenmesi önerilir. Bununla birlikte, M mod sonografi ile inspirasyon sırasında İVK'nın proba göre yer değiştirmesinden dolayı yanlış ölçümler yapabileceği unutulmamalı, İVK değişkenliği yeterince gözlemlendikten sonra M-mod sonografinin kullanılması önerilir (97).

Kontrollü mekanik ventilatörde solutulan ve spontan solunumu olmayan hastalarda dİVK değerlerlendirilmesi önerilir. Akciğerler pozitif basınç ile şişirildiğinde, ön yükte bir azalma olur. Pulmoner venlerdeki basınç daha düşük olduğunda bu azalma artar. Ön yükteki azalma ne kadar büyük olursa, İVK' de görülen şişme daha fazla olur, bu da hastanın hacim duyarlılığına sahip olma ihtimalini artırır. dİVK'nın en büyük kısıtlılığı nispeten düşük bir pozitif end-ekspirasyon basıncı (PEEP) ile nispeten yüksek bir tidal hacim gerektirmesidir. Buna ek olarak, gerçekten kas gücü olmayan hastalar nispeten seyrek görülür (98).

Hastada sıvı yanıtı değerlendirmek için İVK'yı kullanan birkaç farklı yöntem vardır. Bunlar; dİVK, CI-İVK ve İVK çapıdır. Bunlardan ilk ikisi dinamik diğeri statik parametrelerdir. Her biri hastanın hemodinamisini etkileyen çeşitli faktörlerden etkilenir. İVK çapının ölçümü, fizyolojik olarak CVP'ye benzerdir ve fayda açısından kabaca eşdeğerdir (98).

$$dİVK = (V_{max} - V_{min})/V_{min}$$



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; tek merkezli, prospektif, gözlemsel klinik bir çalışmadır. Araştırmanın yapıldığı merkez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin 42 yataklı üçüncü basamak anestezi yoğun bakımındadır. Araştırma için, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.06.2018 tarih ve 2018-06/28 nolu karar alındıktan sonra çalışmaya başlanılmıştır. Hastaların şuuru açıksa kendine, şuuru açık değilse yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışma hakkında bilgi verilen kişilerden bilgilendirilmiş onam formu doldurtulmak sureti ile çalışma için izin alındı.

Araştırmaya Quick sofa skoru ≥ 2 ve SOFA skoru ≥ 2 olan sepsis tanısı konulan, sıvı resüsitasyon ihtiyacı olduğu düşünülen 18 yaş ve üzerindeki yoğun bakıma yeni yatışı olan ve yoğun bakımda yatarken sepsis gelişen hastalar dâhil edildi.

Acil resüsitatif tedavi gerektiren kritik durumdaki hastalar, kafa içi basınç artışı olan ve kafa içi basınç artışı olma ihtimali olan (intrakraniyal kanama, emboli, kafa tramvası, intrakraniyal kitle vb.) olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olup diyaliz bağımlı hastalar, ciddi kalp yetmezliği olan hastalar, Ekokardiyografisinde EF<%40 olan hastalar, kardiyak olarak stabil olmayan hastalar, çalışmaya onam vermeyen hastalar, spontan solunumu olan hastalar ve gebeler dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya aday olan hastalar; bölümdeki takip ve tedavisini yapan doktor tarafından sepsis tanısı konulduktan sonra sıvı resüsitasyon kararı bölümdeki doktor tarafından verildi. Sepsis tanısı için kullanılan yöntemler (anamnez, laboratuvar değerler, klinik değerlendirme ve fizik muayene 'nabız, tansiyon, solunum sayısı, deri renk değişiklikleri vb.', radyolojik görüntüleme) bölümün tanı ve tedavi protokolüne bırakılmıştır. Değerlendirme sonucunda hastanın sepsis şüphesi kuvvetle muhtemel ve iv sıvı replasman tedavisi planlanıyorsa; çalışmayı yürüten araştırmacıya haber verildi. Araştırmacı tarafından hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek; çalışmaya onam veren hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Dâhil edilen hastaların demografik (yaş, kilo, cinsiyet) ve klinik verileri (sepsis nedeni, sofa skoru, özgeçmişi) kayıt altına alındı. Vital parametreleri (SAB, OAB, DAB, CVP) Drager Infinity® Delta (Almanya, 2006) cihazıyla ölçüldü.

PI, PVI değerleri Masimo Set Rainbow® Radical-7® Pulse CO oksimetre® RDS-7 modeli (A.B.D., 2013) cihazla yatak başındayken ölçüldü. Protokol gerçekleştirilmeden önce, monitör en az bir solunum döngüsünü yakalamak için 15 saniyelik zaman aralıklarında meydana gelen PI'deki değişiklikleri ölçen bir PVI hesaplaması için ayarlandı. PVI değeri yaklaşık 2 dakikalık veriden elde edildi. Ekran yenileme hızı 1 sn idi. PVI'nın sürekli değerlendirilmesine izin veren sensör, hastanın parmağına takılarak monitör tarafından en iyi analiz edilebilir sinyali alındı. Ölçümler kararlı bir PVI değerinden sonra başladı. En az 5 dakika boyunca değişmeyen veya en fazla bir nokta için değişen bir değer elde edildi.

LVOD (sol ventrikül çıkış yolu çapı), OFVI (çıkış akım integrali), KAH (kalp atım hızı) ve IVK (inferior vena kava) ölçümleri; Esaote MyLab30Gold Cardiovascular ultrason cihazı (Esaote S.p.A., Genova, Italy) ve PA240 Esaote 1-4 megahertz (MHz) sektör kardiyak prob (Esaote S.p.A., Genova, Italy) ile yapıldı. IVK çap ölçümü için prob; imleç hastanın ayaklarına bakacak şekilde, karnın ön orta hattında, karaciğerin sol lobu üzerine koyularak öncelikli olarak sağ atriyum bulundu. Karaciğer, kalp, hepatik venler ve IVK'nin sagittal görüntüsü B-Modda elde edildikten sonra, sağ atriyumun yaklaşık 2 cm distalinden IVK'nin inspiryum ve ekspiryum ile değişimi M-Modda kaydedildi. Ekspiryum sırasındaki maksimum çap: IVK_{max} , inspiryum sırasındaki minimum çap: IVK_{min} , değeri olarak hasta formuna kaydedildi. Sonrasında dIVK; IVK_{max} , ve IVK_{min} değerlerinin aşağıdaki formülde yerine koyulması ile manuel olarak hesaplandı.

$$dIVK=(IVK_{max}-IVK_{min})/IVK_{min}\times 100$$

LVOD ölçümü için imleç; saat 10 pozisyonunda, hastanın sağ omzuna doğru çevrilmiş, prob; sternum solunda 3. ve 4. interkostal aralıkta olacak şekilde parasternal uzun aks görüntüsü elde edildi. Aortun midsistoldeki görüntüsü dondurularak, aort kapağın yaprakçıkları arasındaki mesafenin en uzun olduğu noktadan ölçüm yapıldı. OFVI ölçümü için, imleç hastanın sol tarafına, prob hastanın sol meme ucu altında en

fazla atım alınan noktaya koyularak kalp tabanına doğru yönlendirildi. Elde edilen apikal uzun aks görüntüde aort çıkışı belirlenene kadar prob açıldı. Apikal 5 boşluk görüntünün elde edilmesinden sonra; doppler dalgası ile kalp atımında hareket eden kanın aynı doğrultuda olduğu hat üzerinde, “pulsed wave doppler mod” ile elde edilen trasenin alanının ölçümü ile OFVI değeri cihaz tarafından hesaplandı. Ultrasonografi cihazına entegre olan EKG elektrotlarının yaptığı kayıta ardışık 2 QRS, imleç ile işaretlenerek hastanın KAH cihaz tarafından hesaplandı. Elde edilen KAH formda ilgili kısma kaydedildi. CO değeri, Transtorasik ekokardiyografi cihazı tarafından; ölçülen LVOD, OFVI ve KAH değerleri kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Hasta kaydı sırasında girilen boy ve kilo değerleri ile cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan vücut yüzey alanı yardımıyla CI değeri ultrasonografi cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Yapılan ultrasonografik ölçümler hasta bilgileri ile birlikte hasta takip formuna kaydedildi.

Ölçümler sonrası hastalara 15 dakika boyunca 30 ml/kg/saat dozunda kristaloid infüzyonu başlanıp 15. dakika sonrası ölçümler tekrarlandı. Tüm işlem boyunca ventilatör ayarları ve vazopressif ilaç kullanan hastaların vazopressif ilaç dozu değişmedi. Hastaların ventilatör ayarları Drager Evita V300 (Almanya, 2015) SİMV volüm kontrollü modda, 8 ml/kg tidal volüm, <30 cmH₂O plato basınç, 5 cmH₂O peep basıncı, inspiryum/ekspiryum oranı: ½ olacak şekilde ayarlandı.

İstatistiksel yöntem olarak çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver: 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde (Kolmogrof-Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; Eşler arası farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi ve Wilcoxon testi; parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde bağımsız örneklem t testi ve bağımlı örneklem t testi sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanılacak ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınacaktır.

BULGULAR

Çalışma grubumuz yaş ortalaması 70.37 yıl olan 23-96 yaş aralığındaki 17'si erkek (%42.5), 23'ü bayan (%57.5) 40 hastadan oluşmuştur. Çalışmaya katılan hastaların ağırlıklarının ortalama değeri 64.73 kg olup, hastalar 40-92 kg değer aralığındaydı. Hastaların vücut yüzey alanı ortalama 1.69 m² olup, 1.36-2.20 değer aralığındaydı. Hastaların ortalama SOFA skorları 11.15 olup, 3-22 değer aralığındaydı. Hastalarda sepsis nedenleri; pnömosepsis 17 (%42.50), ürosepsis 10 (%25), yara yeri kaynaklı 5 (%12.5), katater sepsisi 4 (%10.0) kolonjiosepsis 3 (%7.5) nekrotizan fasiit kaynaklı (%2.5) olarak bulunmuştur. Yoğun bakım yatış süresince 28 günden önce ölen hasta sayısı 23 olup, 28 günlük mortalitesi %57.5 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama BUN/Cre oranı 29.64 olup, değerler 6.71-87.80 arasındaydı. BUN/Kre oranı 20'nin altında olanlar 16 kişiyle (%40) olarak bulunurken, 20'nin üstünde olanlar 24 ile (%60) bulunmuştur. Hastaların 1 saatlik laktat klirensi ortalaması 19.2 olup değerleri 0-91.6 arasındaydı. Laktat klirensi %10'un altında olanlar 15 kişiyle (%37.5), %10-%20 bandında olanlar 9 kişiyle (%22.5), %20-%30 bandında olanlar 8 kişiyle (%20), %30 ve üstünde olanlar ise 8 kişiyle (%20)'lik kesimi oluşturmuştur. CO artışı %15'ten fazla olanlar 23 kişiyle %57.5'lik kesimi kapsarken, %15'ten az olanlar 17 kişiyle %42.5'lik kesimi kapsamıştır. Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri **Tablo-4.1** ve **Tablo-4.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

	AO+SS	Ortanca (Min-Mak)
Yaş (yıl)	70.37±18.31	70.37(23-96)
BSA (m ²)	1.69±0.18	1.69 (1.36-2.20)
SOFA Skoru	11.15±4.83	11.5 (3-22)
Ağırlık (kg)	64.73±12.85	64.50 (40-92)
BUN/Cre	29.64±19.42	22.86 (6.71-87.80)
Laktat Klirensi (1h)	19.2±19.99	14.24 (0-91.6)

AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Tablo 4.2: Sepsis ilişkili parametreler

		Değer	Yüzde			Değer	Yüzde	
S E P S İ S	N E D E N İ	Pnömo sepsis	17	%42.5	Aylık Mortalite	<28gün	23	%57.5
		Ürosepsis	10	%25		>28gün	17	%42.5
		Yara yeri enf.	5	%12.5	BUN/Cre	<20	16	%40
		Katater sepsisi	4	%10		>20	24	%60
		Kolonjiyosepsis	3	%7.5	LC	<10	15	%37.5
		Nekrotizan fasiit	1	%2.5		>10,<20	9	%22.5
Cinsiyet	Kadın	23	%57.5		>20,<30	8	%20	
	Erkek	17	%42.5		>30	8	%20	
CO artışı	<%15	17	%42.5					
	>%15	23	%57.5					

Hastaların mayi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında, hastaların ortalama bazal ScvO₂ değeri 61.21 bulunmuş olup 33.40-83.10 aralığında değişmekteydi. Mayi replasmanı sonrası ise hastaların ortalama ScvO₂ değeri 72.12'ye yükselmiş olup 36.80-90.90 aralığında seyretmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Hastaların ortalama bazal CVP değeri 8.43 mmHg olup, 4-13 mmHg bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama CVP değeri 11.40 mmHg değerine yükselmiş olup, 7-17 mmHg bandına çıkmıştır. Bazal ve mayi replasmanı sonrası parametreler karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Hastaların ortalama bazal SAB değeri 92.17 mmHg olup, 50-133 mmHg bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama SAB değeri 104 mmHg değerine

yükselmiş olup, 64-173 mmHg bandına çıkmıştır. Bazal ve mayi replasmanı sonrası SAB değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların ortalama bazal DAB değeri 54.27 mmHg olup, 33-79 mmHg bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama DAB değeri 58.95 mmHg değerine yükselmiş olup, 38-93 mmHg bandına çıkmıştır. Bazal ve mayi replasmanı sonrası DAB değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.016$). Hastaların ortalama bazal OAB değeri 67.25 mmHg olup, 43-97 mmHg bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama OAB değeri 75.47 mmHg değerine yükselmiş olup, 47-135 mmHg bandına çıkmıştır. Bazal ve mayi replasmanı sonrası OAB değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$). Hastaların ortalama bazal KAH değeri 106.37/dk olup, 56-157/dk bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama KAH değeri 99.77/dk değerine düşmüş olup, 54-138/dk bandına inmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası KAH değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$). Hastaların ortalama bazal PVI değeri 17.58 olup, 5-20 bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama PVI değeri 9.80 değerine düşmüş olup, 4-20 bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların ortalama bazal PI değeri 1.06 olup, 0.15-4.30 bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama PI değeri 1.26 değerine yükselmiş olup, 0.19-5.20 bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası PI değerleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p:0.387$). Hastaların ortalama bazal SV değeri 56.84 ml olup, 15.90-110 ml bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama SV değeri 76.51 ml değerine yükselmiş olup, 32.10-132.10 ml bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası SV değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların ortalama bazal CO değeri 5.82 lt/dk olup, 2.02-10.46 lt/dk bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama CO değeri 7.7 lt/dk değerine yükselmiş olup, 1.85-15.70 lt/dk bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası CO değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların ortalama bazal CI değeri 3.41 lt/dk/m² olup, 1.40-5.75 lt/dk/m² bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama CI değeri 4.51 lt/dk/m² değerine yükselmiş olup, 1.28-9.28 lt/dk/m² bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası CI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların ortalama bazal

dIVK değeri 28.74 olup, 6.01-49.49 bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama dIVK değeri 14.37 değerine düşmüş olup, 4.49-22.70 bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Hastaların ortalama bazal Δ PCO₂ değeri 10.18 olup, 2.20-14.2 bandında seyretmiştir. Mayi replasmanı sonrası ortalama Δ PCO₂ değeri 9.9 değerine düşmüş olup, 0.10-13.50 bandına gelmiştir. Bazal ve mayi replasmanı sonrası Δ PCO₂ değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.040) (**Tablo-4.3**).

Tablo 4.3: Hastaların hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması

	Bazal		Mayi Sonrası		p*
	AO+SS	Ortanca (Min-Mak)	AO+SS	Ortanca (Min-Mak)	
ScvO₂	61.21±11.65	61.35 (33.40-83.10)	72.128±12.93	74.65 (36.80-90.90)	<0.001*
CVP	8.42±1.95	8 (4-13)	11.40±2.31	11.5 (7-17)	<0.001*
SAB	92.17±18.64	95 (50-133)	104±24.12	101.5 (64-173)	<0.001*
DAB	54.27±11.51	53 (33-79)	58.95±14.15	55.5 (38-93)	0.016*
OAB	67.25±13.12	68 (43-97)	75.47±18.11	74 (47-135)	0.001*
KAH	106.37±20.89	109 (56-157)	99.77±19.64	103.5 (54-138)	0.001*
PVI	17.57±5.79	18 (5-28)	9.80±2.70	9 (5-20)	<0.001*
PI	1.06±0.92	0.91 (0.15-4.30)	1.26±1.21	0.93 (0.19-5.20)	0.387
SV	56.84±23.36	51.51 (15.90-110)	76.51±29.11	78.95 (32.10-132.10)	<0.001*
CO	5.82±1.98	5.65 (2.02-10.46)	7.7±3.01	7.87 (1.85-15.70)	<0.001*
CI	3.41±1.13	3.29 (1.40-5.75)	4,51±1,69	4.6 (1.28-9.28)	<0.001*
dIVK	28.73±12.37	29.84 (6.01-49.9)	14.37±4.69	14.39 (4.49-22.70)	<0.001*
ΔPCO₂	10.18±17.15	6.25 (2.20-14.2)	9.9±16.09	6.05 (0.10-13.50)	0.040*

*p< 0.05 anlamlı, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

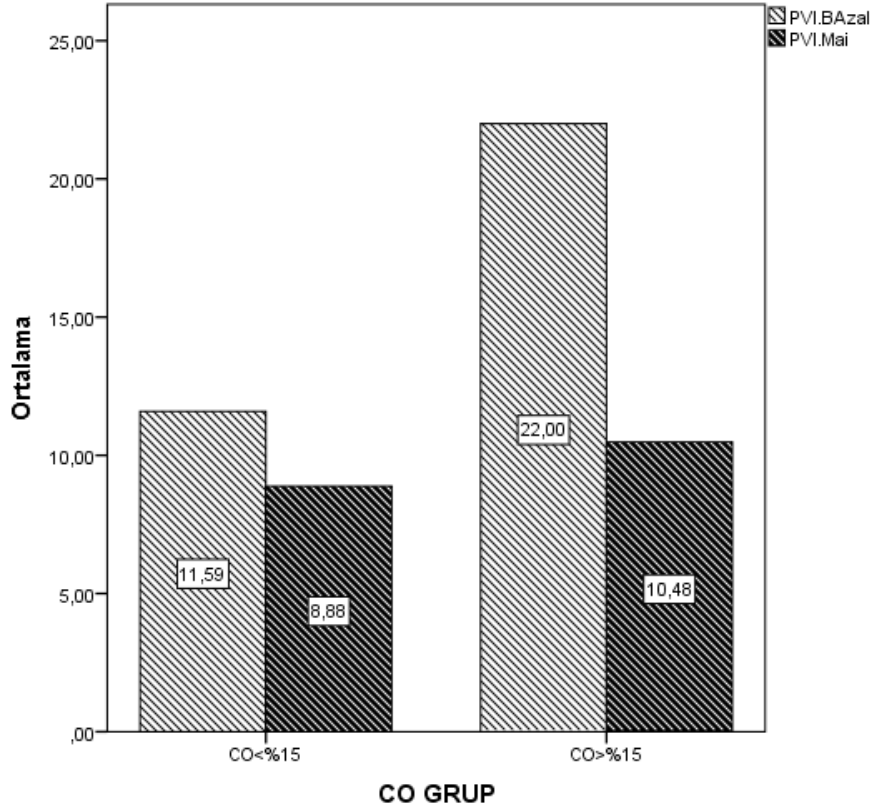
Çalışma hastaları kardiyak outputtaki artışa göre, mayi replasmanı sonrası CO'da %15'den daha az artış olanlar 'sıvıya yanıt vermeyenler' (n:17) ve CO'da %15 ve daha fazla artış olanlar 'sıvıya yanıt verenler' (n:23) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 11.59 bulunmuş olup, medyan değer 12±2 olarak hesaplanmıştır.

Grubun mayi sonrası ortalama PVI değeri 8.88 bulunmuş olup, medyan değer 9 ± 2 olarak hesaplanmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$). Sıvıya yanıt veren grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 22 bulunmuş olup, medyan değer 22 ± 4 olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama PVI değeri 10.48 bulunmuş olup, medyan değer 11 ± 4 olarak hesaplanmıştır (**Grafik 4.1**). Sıvıya yanıt veren grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama bazal PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama mayi sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmamıştır ($p:0.120$).

Çalışma hastaları 1 saatlik laktat klirensine göre, laktat klirensi %10'un altında olanlar (n:15), %10-%20 arasında olanlar (n:9), %20-30 arasında olanlar (n:8) ve %30'un üstünde olanlar (n:8) olarak 4 gruba ayrılmıştır. LC %10'un altında olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 20.47 bulunmuş olup, medyan değer 22 ± 6 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama PVI değeri 9.87 bulunmuş olup, medyan değer 22 ± 6 olarak hesaplanmıştır. LC %10'un altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$). LC %10-20 arasında olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 14 bulunmuş olup, medyan değer 13 ± 1 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama PVI değeri 10.67 bulunmuş olup, medyan değer 10 ± 3 olarak hesaplanmıştır. LC %10-20 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.011$). LC %20-30 arasında olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 17.63 bulunmuş olup, medyan değer 19.50 ± 8.50 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama PVI değeri 9.38 bulunmuş olup, medyan değer 9.50 ± 3.5 olarak hesaplanmıştır. LC %20-30 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında çıkmış olup fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.018$). LC %30'un üstünde olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 16.13 bulunmuş olup, medyan değer 16 ± 9 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama PVI değeri 9.13 bulunmuş

olup, medyan değer 9 ± 0.50 olarak hesaplanmıştır. LC %30'un üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.018$). Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama bazal PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.051$). Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama mayi sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmamıştır ($p:0.936$).

Çalışma hastaları BUN/Kreatin oranı 20'nin altında kalanlar ($n:16$) ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olanlar ($n:24$) olarak iki gruba ayrılmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 17.19 bulunmuş olup, medyan değer 16.50 ± 9.50 olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama PVI değeri 9.88 bulunmuş olup, medyan değer 9.50 ± 3.50 olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun kendi içinde PVI değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal PVI değeri 18.83 bulunmuş olup, medyan değer 20.50 ± 11.50 olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun mayi sonrası ortalama PVI değeri 9.75 bulunmuş olup, medyan değer 9 ± 4 olarak hesaplanmıştır değerler. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama bazal PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmamıştır ($p:0.887$). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama mayi sonrası PVI değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmamıştır ($p:0.613$) (**Tablo 4.4**).



Grafik 4.1: Grupların PVI dağılımı

Tablo 4.4: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası PVI değerlerinin karşılaştırılması

		PVI Bazal		PVI Mayi sonrası		p	Hasta Sayısı
		AO+SS	Ortanca	AO+SS	Ortanca		
Sıvıya yanıt vermeyen	<%15	11.59±2.24	12±2	8.88±1.76	9±2	0.001	n:17
	≥%15	22±2.76	22±4	10.48±3.09	11±4	<0.001	n:23
p		<0,001		0,120			
LC yüzdesi	<%10	20.47±4.93	22±6	9.87±2.72	10±5	0.001	n:15
	>%10,<%20	14±5.50	13±1	10.67±3.77	10±3	0.011	n:9
	>%20,<%30	17.63±6.48	19.50±8.50	9.38±2.50	9.50±3.50	0.018	n:8
	>%30	16.13±5	16±9	9.13±1.25	9±0.50	0.018	n:8
p		0.051		0.936			
BUN/Kreatin Oranı	<20	17.19±4.85	16.50±9.50	9.88±1.93	9.5±3.5	<0.001	n:16
	>20	18.83±6.43	20.50±11.50	9.75±3.15	9±4	<0.001	n:24
p		0.881		0.613			

AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Çalışma hastaları kardiyak outputtaki artışa göre, mayi replasmanı sonrası CO'da %15'den daha az artış olanlar 'sıvıya yanıt vermeyenler' (n:17) ve CO'da %15 ve daha fazla artış olanlar 'sıvıya yanıt verenler' (n:23) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVK değeri 17.52 bulunmuş olup, medyan değer 16.35±5.56 olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama dIVK değeri 11.15 bulunmuş olup, medyan değer 16.30±6.85 olarak hesaplanmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Sıvıya yanıt veren grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVK değeri 37.03 bulunmuş olup, medyan değer 36.55±10 olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama dIVK değeri 16.75 bulunmuş olup, medyan değer 16.55±5.97 olarak hesaplanmıştır (**Grafik 4.2**). Sıvıya yanıt veren grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama bazal dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama mayi sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.001).

Çalışma hastaları 1 saatlik laktat klirensine göre, laktat klirensi %10'un altında olanlar (n:15), %10-%20 arasında olanlar (n:9), %20-30 arasında olanlar (n:8) ve %30'un üstünde olanlar (n:8) olarak 4 gruba ayrılmıştır. LC %10'un altında olan grubun kendi içinde değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVK değeri 34.41 bulunmuş olup, medyan değer 35.13±14.85 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama dIVK değeri 16.40 bulunmuş olup, medyan değer 16.30±6.85 olarak hesaplanmıştır. LC %10'un altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.001). LC %10-20 arasında olan grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVK değeri 17.66 bulunmuş olup, medyan değer 15.76±5.07 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama dIVK değeri 10.96 bulunmuş olup, medyan değer 11.25±4.54 olarak hesaplanmıştır. LC %10-20 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVC değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.008). LC %20-30 arasında olan grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında,

ortalama bazal dIVK değeri 31.53 bulunmuş olup, medyan değer 34.13±16.21 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama dIVK değeri 14.10 bulunmuş olup, medyan değer 15.35±5.45 olarak hesaplanmıştır. LC %20-30 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.012). LC %30'un üstünde olan grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVK değeri 27.77 bulunmuş olup, medyan değer 25.87±18.88 olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama dIVK değeri 14.68 bulunmuş olup, medyan değer 14.81±4.19 olarak hesaplanmıştır. LC %30'un üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.012). Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama bazal dIVK değerleri karşılaştırıldığında p:0.074 çıkmış olup anlamlı fark bulunamamıştır. Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama mayi sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.017).

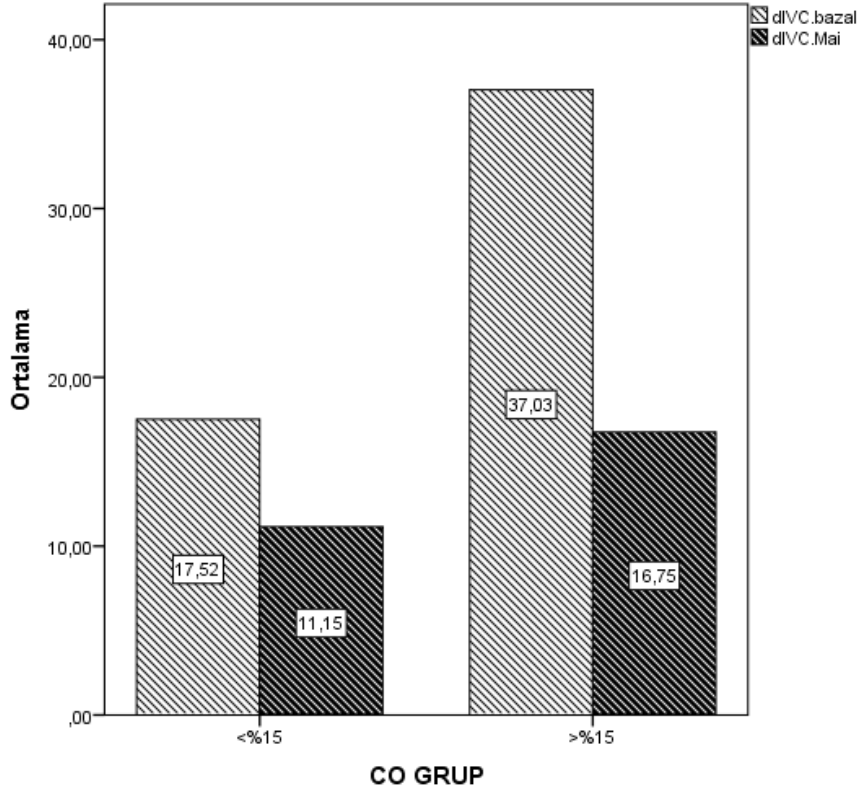
Çalışma hastaları BUN/Kreatin oranı 20'nin altında kalanlar (n:16) ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olanlar (n:24) olarak iki gruba ayrılmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVC değeri 27.50 bulunmuş olup, medyan değer 29.75±19.82 olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama dIVK değeri 12.66 bulunmuş olup, medyan değer 13.91±6.69 olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun kendi içinde dIVK değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal dIVC değeri 29.56 bulunmuş olup, medyan değer 31.04±23.39 olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun mayi sonrası ortalama dIVK değeri 15.51 bulunmuş olup, medyan değer 15±7.35 olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama bazal dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.633). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama mayi

sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.095) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası dIVK değerlerinin karşılaştırılması

		dIVK Bazal		dIVK Mayi sonrası		p*	Hasta Sayısı
		AO+SS	Ortanca	AO+SS	Ortanca		
Sıvıya yanıt vermeyen	<% 15	17.52±9.53	16.35±5.56	11.15±4.08	11.25±4.54	<0.001*	n:17
Sıvıya yanıt veren	≥% 15	37.03±6.01	36.55±10	16.75±3.60	16.55±5.97	<0.001*	n:23
p*		<0.001*		<0.001*			
LC yüzdesi	<% 10	34.41±10.22	35.13±14.85	16.40±4.23	16.30±6.85	0.001*	n:15
	>% 10,<% 20	17.66±11.39	15.76±5.07	10.96±4.92	11.25±4.54	0.008*	n:9
	>% 20,<% 30	31.53±12.58	34.13±16.21	14.10±4.67	15.35±5.45	0.012*	n:8
	>% 30	27.77±10.06	25.87±18.88	14.68±3.65	14.81±4.19	0.012*	n:8
p*		0.074		0.017*			
BUN/Kreatin Oranı	<20	27.50±12.86	29.75±19.82	12.66±4.47	13.91±6.69	<0.001*	n:16
	>20	29.56±12.24	31.04±23.39	15.51±4.58	15±7.35	<0.001*	n:24
p*		0.633		0.095			

AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Grafik 4.2: Grupların dIVK dağılımı

Çalışma hastaları kardiyak outputtaki artışa göre, mayi replasmanı sonrası CO'da %15'den daha az artış olanlar 'sıvıya yanıt vermeyenler' (n:17) ve CO'da %15 ve daha fazla artış olanlar 'sıvıya yanıt verenler' (n:23) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 9 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 9 ± 3 mmHg olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama CVP değeri 11.76 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 12 ± 2 mmHg olarak hesaplanmıştır. Sıvıya yanıt vermeyen grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.001). Sıvıya yanıt veren grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 8 ± 2 mmHg olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama CVP değeri 11.13 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 11 ± 4 mmHg olarak hesaplanmıştır. Sıvıya yanıt veren grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama bazal dIVK değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı

bulunamamıştır (p:0.101). Sıvıya yanıt veren ve sıvıya yanıt vermeyen grupların ortalama mayi sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.277).

Çalışma hastaları 1 saatlik laktat klirensine göre, laktat klirensi %10'un altında olanlar (n:15), %10-%20 arasında olanlar (n:9), %20-30 arasında olanlar (n:8) ve %30'un üstünde olanlar (n:8) olarak 4 gruba ayrılmıştır. LC %10'un altında olan grubun kendi içinde değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8.13 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 8 ± 4 mmHg olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama CVP değeri 11 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 11 ± 3 mmHg olarak hesaplanmıştır. LC %10'un altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.002). LC %10-20 arasında olan grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8.33 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 8 ± 2 mmHg olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama CVP değeri 11.78 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 12 ± 2 mmHg olarak hesaplanmıştır. LC %10-20 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.017). LC %20-30 arasında olan grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8.38 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 8.50 ± 3 mmHg olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama CVP değeri 10.75 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 10 ± 2.50 mmHg olarak hesaplanmıştır. LC %20-30 arasında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.101). LC %30'un üstünde olan grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 9.13 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 9 ± 1 mmHg olarak hesaplanmıştır. Mayi sonrası ortalama CVP değeri 12.38 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 12.50 ± 2.50 mmHg olarak hesaplanmıştır. LC %30'un üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında p:0.011 çıkmış olup anlamlı kabul edilmiştir. Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama bazal CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.454). Laktat klirensi %10'un altında olan, %10-%20 ve %20-%30 arasında olan, %30'un üzerinde olan grupların ortalama mayi sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır

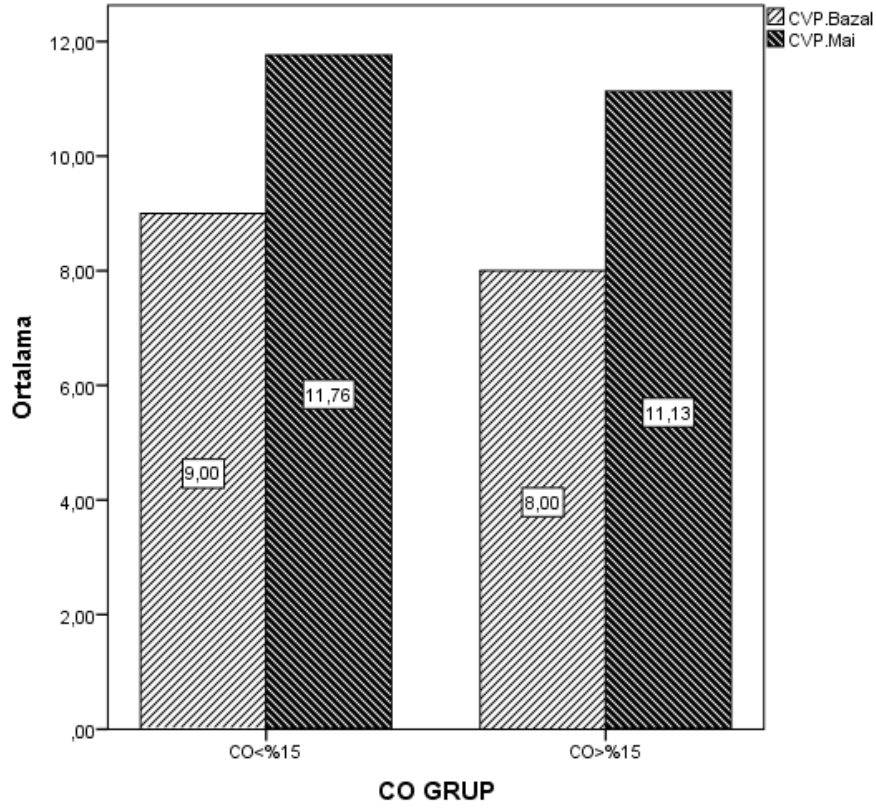
(p:0.322).

Çalışma hastaları BUN/Kreatin oranı 20'nin altında kalanlar (n:16) ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olanlar (n:24) olarak iki gruba ayrılmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8.94 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 9 ± 3.50 mmHg olarak hesaplanmıştır. Grubun mayi sonrası ortalama CVP değeri 10.81 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 10.50 ± 5 mmHg olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.018). BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun kendi içinde CVP değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal CVP değeri 8.08 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 8 ± 2 mmHg olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun mayi sonrası ortalama CVP değeri 11.79 mmHg bulunmuş olup, medyan değer 10 ± 3 mmHg olarak hesaplanmıştır. BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama bazal CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.222). BUN/Kreatin oranı 20'nin altında olan ve BUN/Kreatin oranı 20'nin üstünde olan grupların ortalama mayi sonrası CVP değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.233) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6: CO, LC ve BUN/Kreatin oranlarına göre bazal ve mayi sonrası dIVK değerlerinin karşılaştırılması

		CVP Bazal		CVP Mayi sonrası		p*	Hasta Sayısı
		AO+SS	Ortanca	AO+SS	Ortanca		
Sıvıya yanıt vermeyen	<%15	9±2.24	9±3	11.76±1.79	12±2	0.001*	n:17
Sıvıya yanıt veren	≥%15	8±1.65	8±2	11.13±2.65	11±4	<0.001*	n:23
p*		0.101		0.277			
LC yüzdesi	<%10	8.13±2.13	8±4	11±1.96	11±3	0.002*	n:15
	>%10,<%20	8.33±2.35	8±4	11±1.96	11±3	0.017*	n:9
	>%20,<%30	8.38±2.07	8.50±3	10.75±3.15	10±2.5	0.101	n:8
	>%30	9.13±0.99	9±1	12.38±2.33	12.51±2.50	0.011*	n:8
p*		0.454		0.322			
BUN/Kreatin Oranı	<20	8.94±2.49	9±3.50	10.81±2.71	10.50±5	0.018*	n:16
	>20	8.08±1.47	8±2	11.79±1.98	10±3	<0.001*	n:24
p*		0.222		0.233			

AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Grafik 4.3: Grupların CVP dağılımı

Çalışma hastaları 28 günlük mortaliteye göre, 28 günden önce ölenler (n:23) ve 28 günden çok yaşayanlar (n:17) iki gruba ayrılmıştır. 28 günden önce ölen grubun kendi içinde ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal ScvO₂ değeri 57.74 bulunmuş olup, değerler 33.4-78.3 arasında değişmekteydi. Grubun mayi sonrası ortalama ScvO₂ değeri 68.90 bulunmuş olup, değerler 36.8-84.4 arası değişmekteydi. 28 günden önce ölen grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.001). 28 günden çok yaşayan grubun kendi içinde ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında, ortalama bazal ScvO₂ değeri 65.92 bulunmuş olup, değerler 47-83.1 arasında değişmekteydi. 28 günden çok yaşayan grubun mayi sonrası ortalama ScvO₂ değeri 76.49 bulunmuş olup, değerler 57-90.9 arası değişmekteydi. 28 günden çok yaşayan grubun bazal ve mayi replasmanı sonrası ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (p:0.001). 28 günden önce ölen ve 28 günden çok yaşayan grupların ortalama bazal ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.039). 28 günden önce ölen ve 28 günden çok yaşayan grupların ortalama mayi sonrası ScvO₂ değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.095) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7: 28 günlük mortaliteye göre bazal ve mayi sonrası ScvO₂ değerlerinin karşılaştırılması

		ScVO ₂ Bazal		ScVO ₂ Mayi sonrası		p*	Hasta Sayısı
		AO+SS	Ortanca (Min-Mak)	AO+SS	Ortanca (Min-Mak)		
28 günlük mortalite	<28 gün	57.74±11.12	58.48 (33.4-78.3)	68.90±14.05	71.25 (36.8-84.4)	<0.001*	n: 23
	>28 gün	65.92±10.97	68.3 (47-83.1)	76.49±10.07	77.5 (57-90.9)	0.001*	n: 17
p*		0.039*		0.095			

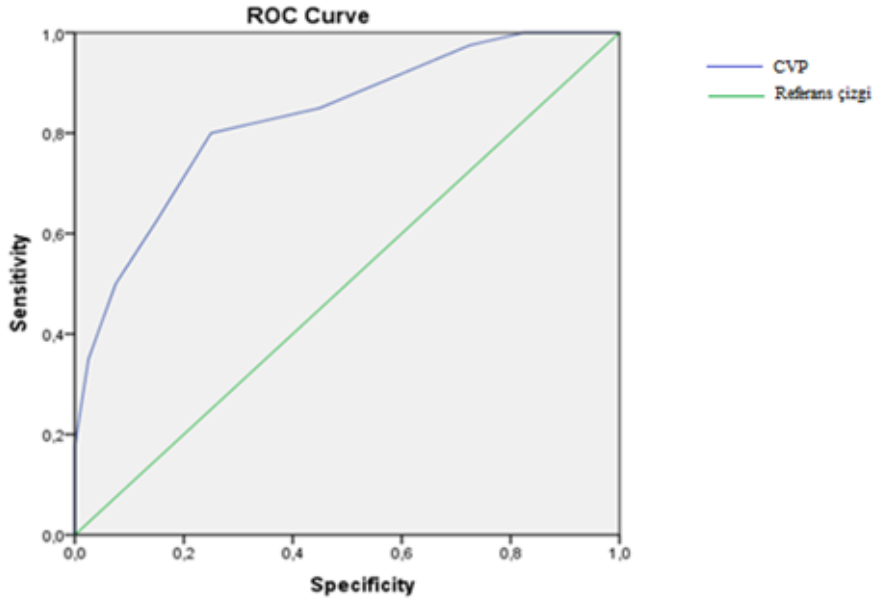
AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Hastaların yapılan ROC analizinde santral venöz basınç için eşik değer 9.5 mmHg çıkmıştır. Eğri altında kalan alan 0.831 (0.743-0.919) olarak hesaplanmıştır.

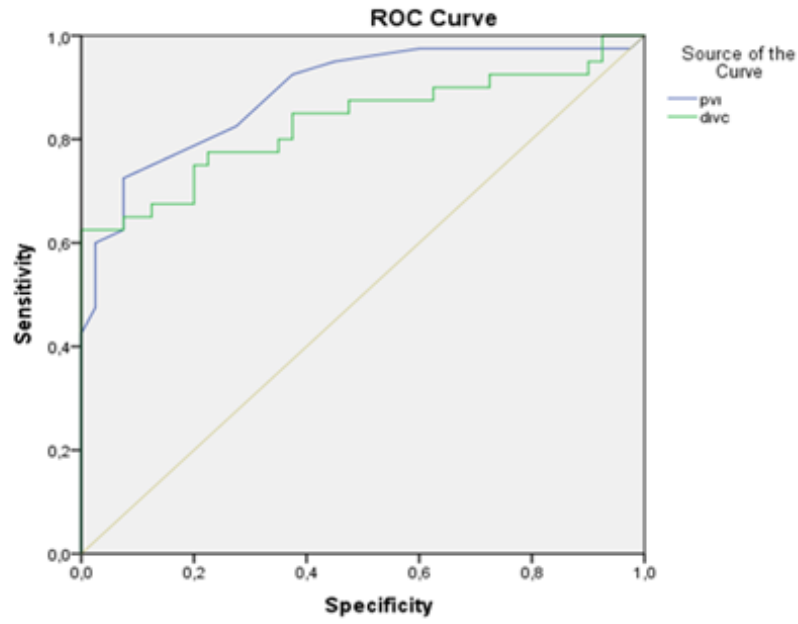
Sepsis hastalarında sıvı replasmanı sonrası sıvıya yanıt verilebilirliğinin değerlendirilmesinde testin duyarlılığı %80, özgüllüğü %75 bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların yapılan ROC analizinde pleth variabiliti indeks için eşik değer 12.50 çıkmıştır. Eğri altında kalan alan 0.889 (0.817-0.962) olarak hesaplanmıştır. Sepsis hastalarında sıvı replasmanı sonrası sıvıya yanıt verilebilirliğinin değerlendirilmesinde testin duyarlılığı %72.5, özgüllüğü %92.5 bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların yapılan ROC analizinde distensibiliti indeks için eşik değer 17.52 çıkmıştır. Eğri altında kalan alan 0.833 (0.739-0.926) olarak hesaplanmıştır. Sepsis hastalarında sıvı replasmanı sonrası sıvıya yanıt verilebilirliğinin değerlendirilmesinde testin duyarlılığı %77.5, özgüllüğü %72.5 bulunmuştur ($p<0.001$) (**Tablo 4.8**).



Şekil 4.1: ROC eğrisinde CVP'nin sıvı cevabını öngerebilme kabiliyeti. CVP: Santral venöz basınç



Şekil 4.2: ROC eğrisinde PVI ve dIVK'nın sıvı cevabını öngörebilme yeteneklerinin karşılaştırılması. PVI: Pleth variabiliti indeks, dIVK: Distensibiliti indeks,

Tablo 4.8: CVP, PVI, dIVK değerlerinin CO değişimine göre ROC analizi

	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	LR+	LR-	PPV	NPV	p*
CVP	9.5	0.800	0.750	0.831 (0.743-0.919)	3.2	0.3	75.0	80.0	<0.001*
PVI	12.50	0.725	0.925	0.889 (0.817-0.962)	9.7	0.3	92.5	72.5	<0.001*
dIVK	17.52	0.775	0.725	0.833 (0.739-0.926)	2.8	0.3	72.5	77.5	<0.001*

CVP: Sanral venöz basınç, PVI: Pleth variabiliti indeks, dIVK: Distensibiliti indeks, AUC: Eğri altında kalan alan, LR: Benzeşme oranı, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

TARTIŞMA

Sepsis hastalarında erken resüsitasyon döneminde perfüzyon durumunun değerlendirilmesi için nicel parametreler saptamak üzere bir çalışma ortaya koyduk. Parametreler sepsis hastalarında perfüzyonu değerlendirmeye yönelik kullanılan metodların karşılaştırılması üzerine seçilmiştir. Yoğun bakıma sepsis olarak kabul edilen ve yoğun bakımda yatarken sepsis gelişen entübe hastalardan oluşan hasta popülasyonumuz, kritik hasta yoğunluğunun çoğunlukta olduğunu göstermektedir. Kritik hasta popülasyonunda hastaları standardize etme, çalışmanın zor tarafını teşkil etmektedir. Angus ve ark. yaptığı bir meta analizde sepsiste yaş ortalaması 63.8 yıl çıkmış olup, çalışmaya çocuk popülasyonda dâhil edilmiştir. Çocukların dâhil olmasından dolayı yaş ortalaması muhtemel beklenenden daha düşük bulunmuştur (99). Driessena ve ark. yaptığı bir çalışmada sepsis hasta popülasyonu yaş ortalaması 65 yıl bulunmuştur (100). Adrie ve ark.'nın yaptığı geniş kapsamlı 1698 hasta popülasyonlu retrospektif bir çalışmada, yoğun bakıma kabul edilen ciddi sepsisli hastaların yaş ortalaması 67 yıl, yoğun bakımda yatarken sepsis gelişen hastaların yaş ortalaması 70 yıl bulunmuştur (101). Çalışmamızdaki hasta popülasyonu sadece erişkin hastalardan oluşmakla beraber yaş ortalaması 70.37 yıl bulundu ve yaşlı popülasyonun çoğunlukta olduğunu ortaya koymuştur.

Yaşlı hasta profilindeki komorbid hastalıklar ve azalmış organ rezervi yaşlı hastalardaki yoğun bakım süreci sonrasındaki morbiditede ve yoğun bakım yatışındaki mortalitedeki artışa neden olmaktadır. Stoller ve ark. yaptığı bir çalışma da septik hastalarının epidemiyolojik verilerinde 5 yıllık değişim incelenmiştir. 2008 yılında sepsis hastalarının yaş ortalaması 69 olup, 2012 yılında 68 bulunmuştur. Hastane mortalitesi 2008 yılında %57.2, 2012 yılında %66.7 bulunmuş olup, 3 ve daha fazla organ yetmezliği mevcuttu (102). Çalışmamızda ne kadar da dekadlara göre mortalite yüzdesi hesaplanmamış olsa da, yaş ortalamasının 70.37 yıl olması sebebiyle literatürdeki kritik hastalarda gelişen sepsiste 65 yaş üstü mortalite artışını desteklemektedir (103). Opal ve ark. çalışmalarında mortalite oranlarını ciddi sepsis te %32 bulmuşlar. Septik şok geliştiğinde ise bu oranın %54'e yükseldiğini göstermişlerdir (104). Çalışmamızdaki sepsis hastaları ciddi sepsis ve septik şok grubundan oluşmakla beraber mortalite oranı %57,5 bulunmuş olup literatür ile uyum göstermektedir.

Sepsis hastalarını tanıma konusunda Sepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3 toplantıları yapılmış ve bu toplantılarda sepsisi tanıma ve mortalite tahmini üzerine de şekillenmiştir. Kaiser Vakfı Araştırma Enstitüsü veri tabanı ve Pittsburgh Üniversitesi verilerine göre SIRS kriterleri, SOFA ve LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) skorlama sistemleri sepsiste tanı koyma ve mortalite tahmini için karşılaştırıldığında, potansiyel bir septik hastada mortalite tahmini için SOFA skoru hesabında ne kadar LODS skorlama sistemi ile benzer veriler bulunsa da, hesaplanmasının kolaylığından dolayı SOFA skor hesabını önerilmiştir. SIRS kriterleri ise mortalite tahmini için öngörü geçerliliği bariz düşük bulunmuştur (41, 84). Kaukonen ve ark. tarafından 109.663 hasta üzerinde SIRS kriterleri incelendi ve hastaların %12'si SIRS negatif (<2 SIRS kriter) sepsis olarak değerlendirildi (8). Ayrıca hastanede yatan birçok hastada hiçbir enfeksiyon ya da mortalite lehine olumsuz bir durum gelişmemesine rağmen pozitif olarak saptanmıştır (105). Çalışmamızda hastalarımızın SOFA skoru ortalaması 11.5 (11-12) çıkmış olup, SOFA skoru puanı 12 olan hastaların mortalite tahmini hesaplandığında %50-60 olarak görülmektedir. Hastalarımızın 28 günlük mortalite oranı %57.5 bulunmuş olup literatür ile uyumluydu. Hastalar tarafımızca akut dönemde incelenmiş olup, SOFA hesabı sepsis tanısı konulurken yapılmıştır. 28 günlük SOFA skoru olmasa da, literatür ile uyum göstermiştir. Çalışmamızda SIRS kriterleri hasta tarama konusunda literatürde zayıf bir belirteç olarak görüldüğünden kullanılmamıştır.

Nasir ve ark. sepsisle ilgili yaptığı bir çalışmada sepsiste mortalitenin cinsiyet ile ilişkisini araştırmışlardır. 100 hastayı kapsayan prospektif bu çalışmada erkek hastaların %46'sında mortal seyir olurken, bayanlarda sadece %27 sınırında kalmıştır (106). Bizim çalışmamızda da 28 günlük mortalite içerisinde ölümlerle sonuçlanan olgular erkekler içerisinde %64 bulunurken kadın popülasyonda %52 bulunmuştur.

Adrie ve ark.'nın hastaların %44'ü pnömoni kaynaklı iken; %12,9'u ürosepsis bulunmuştur (101). Martin ve ark. çalışmalarında yaşlı hastalarda pulmoner sistem kaynaklı enfeksiyon odağı daha çok bulunmuş ve bunlardan daha çok gram negatif etkenler üretilmiştir. (107). Nasir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sepsis nedenleri cinsiyete göre ayrılmış ve hem erkeklerde hem de kadınlarda solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları baskın bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda da sepsisli hastaların sepsis nedeni %42.5 ile pnömosepsis, %25 ile

ürosepsis bulunduğundan literatüre uyum göstermiştir.

Sepsis gibi hipovoleminin eşlik eden durumlarda ilk basamak tedavi hipovoleminin düzeltilmesidir. Sıvı yanıtılığının değerlendirilmesi için statik ve dinamik testler uygulanabilir. Ancak santral venöz basınç ve pulmoner arter kama basıncı ölçümleri statik ölçümler olmakla beraber, sıvı yanıt değerlendirilmesinde geçerliliğini yitirmiştir (108,109). Stroke hacmi değişimi ve nabız basıncı değişimi gibi bazı dinamik göstergeler, sıvı yanıtını tahmin etmek için daha iyi bir teşhis değerine sahiptir. Ancak, bu iki indeks de, sinüs ritmi olan hastalarda kullanılabilen ancak aritmisi olan hastalarda faydalarını kısıtlamaktadır. Ayrıca tüm statik hemodinamik parametreler genelde bireysel değişiklikler, intratorasik basınç, ventriküler uyum, vazomotor tonus ve intravasküler hacim arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilenir. Ultrason ile ölçülen IVK'nın solunumla olan çap değişimleri, sıvı yanıtını tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan başka bir dinamik göstergedir (110). IVK çapı değişimlerinde; strok hacim ve nabız basıncı değişimlerinin aksine, aritmi kontrendikasyon oluşturmaz. Sıvı resüsitasyonunu yönlendiren basit, invaziv olmayan, pratik, yatak başı ve düşük maliyetli bir araç olarak yaygın kullanılmaktadır (111).

Hastalarımızda sıvı yanıt değerlendirilmesi için dinamik testlerden PVI ve dIVK'yi karşılaştırdık. Distensibiliti indeks; kaval indeks ya da esneyebilirlik indeksi olarak Türkçe karşılık bulmaktadır. Mekanik ventilasyon solunum fizyolojisinin tersine negatif basınç yerine pozitif basınçlı bir döngü oluşturduğu için yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur. Mekanik ventilasyon sırasında toraks içi basınç değişimleri vena cava duvarında spontan soluyan hastaya göre solunum inspiryum ve ekspiryum evrelerine göre zıt yönde çap değişimi yapmaktadır. Venöz dönüşün etkilenmesiyle kardiyak preload etkilenmekte ve vital parametrelere yansımaları olumsuz olabilmektedir. Çalışmamızda sepsis hastalarında mekanik ventilasyona ihtiyacı olan hastaların volüm durumunun değerlendirilmesi için yatak başı ultrason eşliğinde dIVK değerleri incelendi.

Hastalarımız mayi sonrası kardiyak outputta %15'ten fazla değişim olanlar ve %15'ten daha az değişim olarak ikiye ayrıldı. Kardiyak outputtaki değişim %15'in üzerine çıkan hastalar sıvıya yanıt verenler olarak değerlendirildi. Çalışmamızda

sıvıya yanıt veren hastalar %57.5 bulunmuştur ve septik hastalarda kardiyak output takibi yapılan benzer çalışmalarla yakın değerler içerdiğinden literatür ile uyum göstermiştir (110).

Kardiyak outputu referans değer kabul ederek vena cava çapındaki değişiklikleri temel alan çalışmalarda volüm genişlemesi için, pasif bacak kaldırma testi ile 300 ml bolus mayi replasmanı benzeri etki, kolloid 7 ml/kg 30 dk jelatin infüzyonu, 7 ml/kg 30 dk hidroksietil nişasta infüzyonu, 500 ml iv kristaloid 15 dk infüzyon vb. damar genişleticiler kullanılmıştır (110, 112, 113). Çalışmamızdaki hasta popülasyonumuzun sepsis hastaları olmasından dolayı sepsis sağkalım kampanyasının önerisiyle damar genişletici olarak kristaloid tercih ettik ve 10 ml/kg 15 dk infüzyon seçimi ile mayi replasmanında kiloya endeksleyerek standartize ettik. Hastalara agresiv bir protokol ile olumsuz sonuçlardan kaçındık.

Kardiyak outputta artış ile 15 dakikada 10 ml/kg bolus mayi miktarına yanıt vermeyen sepsis hastalarında, sıvı replasmanı ile doku perfüzyonunun düzelmesi beklenemez. Aksine olumsuz durumlara katkıda bulunabilir (114). Literatürde sıvı replasmanı sonrası yanıt veren hastalarda vena cava değişiklikleri için dIVK eşik değeri %18 olarak belirlenmiştir (110). Oliveira ve ark. postoperatif sıvı ihtiyacı duyan hastalarda yaptığı bir çalışmada dIVK için ROC eğrisi altındaki alan 0.84 ± 0.10 (0.63-1.0) ve eşik değeri %16 (duyarlılık; 66.67, özgüllük; %100) bulunmuştur (115). Çalışmamızdaki dIVK için ROC eğrisi altındaki alan 0.83 (0.73-0.92) ve eşik değeri %17.52 (duyarlılık; %77.5, özgüllük; %72.5). Çalışmamızdaki %17.52'lik eşik değeri literatüre uygunluk göstermekle beraber sıvı replasmanına cevap verebilecek hastaların ayırt edilmesini sağlamaktadır. dIVK için özgüllük ve duyarlılık verilerine bakıldığında yüksek seçicilik özelliğine sahip değerler bulunmuştur. Hasta popülasyonumuz sepsis hastalarından oluştuğu için homojen dağılım yakalanmıştır.

Vena cava ölçümleri büyük oranda subksifoid alandan boylamasına eksen boyunca ölçümler yapılmaktadır. Yao ve ark. yaptığı bir çalışmada ölçüm yöntemlerinin özgüllük ve duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Çalışmada vena cava ölçümleri; subksifoid alandan boylamasına eksen boyunca vena cava çeperinin genişliği, subksifoid alandan enine kesitte vena cava alanının ölçümü, subksifoid alandan enine kesitte vena çavanın uzun aks ve kısa aks ölçümleri ve sağ midaksiller

bölgeden boylamasına eksen boyunca vena kava çeperinin genişliği ölçülmüştür (113). Yao ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalarda sıvı cevabı kardiyak outputtaki %10'luk artış üzerine sınıflandırılmış olup çalışmamızdaki %15'in altında kalıp cevap veren popülasyonu artırmaktadır. Hastalara pasif bacak kaldırma testi ile 300 ml bolus mayi benzeri etki yapılmış olup sıvı miktarı kısıtlı tutulmuştur. Yapılan ölçümlerde enine kesitsel ölçümlerin daha güçlü tanısal etkinliği ortaya koyulmuştur. Enine kesitlerde de kendi içerisinde alan ölçümü duyarlılığı güçlüyken özgüllüğü zayıf, çap ölçümünün ise duyarlılığı zayıf iken özgüllüğü güçlü bulunmuştur. dIVK hesabındaki oransal değerler hasta popülasyonu ve mayi miktarı değişmemesine rağmen tanısal farklılıklar oluşturduğu için yaygın kullanılan subksifoid boylamasına eksen boyunca ölçümler dışındaki metodların daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyduğunu açıkça göstermektedir. Çap ölçümlerinin farklı metodları daha kompleks ultrason kullanımı gerekliliğini göstermekte ve yatak başı pratikliğini ortadan kaldırmaktadır. Subksifoid boylamasına eksen boyunca ölçümlerde %45.9 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahip olup, enine kesitteki uzun ve kısa aks ölçümlerinin %67.6 duyarlılık ve %90 özgüllük sonuçları ile olan fark, subksifoid ölçümü tamamen dışlayacak kadar büyük değildir. Düşük duyarlılık durumunun çalışmada hastaların homojen dağılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hasta popülasyonu yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı hastalardan seçilmiş olup, hastaların işlem öncesi sıvı dengesinin benzer olmaması ile açıklanabilir.

Sıvı ihtiyacını ve sıvı yanıtılığını ön görmede diğer bir dinamik parametre olarak PVI değerlendirildiğinde, faydalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle ameliyathane ortamında kullanılan PVI ölçümü, kardiyak cerrahi, majör abdominal cerrahiler gibi sıvı ve kan kaybının yoğun olduğu durumlarda kullanılmıştır (116, 117). Son zamanlarda yoğun bakımda kullanımı ile ilgili çalışmalar ortaya konmaya başlamıştır.

Ölçümler daha çok parmak ucundan olmakla beraber alın ve kulak memeside kullanılabilir. Ekstremitelerde primer ve sekonder sebeplere bağlı olarak değişen vazomotor değişimlerin PVI değeri konusunda kaygılara sebep olmaktadır. Desgranges ve ark. yaptığı bir çalışmada parmak ucu, alın ve kulak memesi üzerinden yapılan ölçümler karşılaştırılmıştır. Çalışmada üç ölçüm bölgesinde sıvı cevabında anlamlı sonuçlar vermiş olup aralarında bariz fark belirtilememiştir. Ölçüm yerlerine göre alın ve kulak memesinde eşik değer sırasıyla %15 ve %16 bulunurken, parmak

ucundan %12 olarak tespit edilmiştir (118). Chu ve ark. 665 hasta popülasyonuna sahip bir metaanalizde, materyal ve metod olarak benzer 18 çalışmayı incelemiş ve en iyi eşik değer %8 ve %20 arasında değişen yüksek bir değişkenlik gösterdiğini bulmuşlardır (119). Bu sebeple kafa karıştırıcı dış faktörler göz önünde bulundurulurken, hasta gruplarında homojenite sağlanarak yorumlanmasında fayda vardır. Bizim çalışmamızda parmak ucundan ölçümler yapılmış olup tüm hastaların sepsis hastası olması sebebi ile farklılık oluşturması düşünülen durumların tüm hastalar için ortak olduğundan ölçüm yerinin sonuçlarımızı etkilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Vazomotor aktivitenin en çok etkilendiği noktalardan birisi de vazoaaktif ilaç kullanımını olmaktadır. Özellikle sepsis hastalarındaki vazodilatasyon ile başa çıkmak için sıklıkla noradrenalin kullanımı yaygındır. Biaıs ve ark. yaptığı bir çalışmada yoğun bakımda PVI kullanımına noradrenalin etkisi incelenmiş olup çalışmaya 64 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmadaki hasta popülasyonu homojen olmayıp multitrauma ve majör ortopedik ve abdominal cerrahi sonrası postoperatif hasta grubu dahil edilmiştir. Hastaları noradrenalin kullanan ve kullanmayan 2 gruba ayırmaları ve 2 grup arasındaki popülasyon farkının standartize edilememiş olması çalışmamızla ilgili ilk farklılığı oluşturmaktadır. Ayrıca ikinci olarak hastalara sıvı uygulanması ya da pasif bacak kaldırma gibi bolus mayi benzeri etki yapacak işlemlerin olmaması sıvıya verilecek yanıtın ziyade noradrenalinden kaynaklanan yanıt olarak yorumlanmalıdır. Noradrenalin alan ve almayan grupların her ikisinde de önceden belirlenmiş eşik değer %13'e göre hareket edilmesi, literatürde %8-20 arasındaki eşik değer bulunan çalışmalar sebebi ile kabul edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki hastalar noradrenalin kullanımına göre ayrılmamış olup, mayi öncesi ve sonrası kardiyak outputtaki değişime göre sınıflandırılmış olmasından noradrenalin öncesi ve sonrası değerler aynı oranda etkileneceğini düşünmekteyiz. Duyarlılık ve özgüllük testleri noradrenalin kullanımına göre yapılmadığı için biaıs ve arkadaşlarının bulduğu değerlerden farklılık göstermesi doğaldır. Biaıs ve ark. yaptıkları çalışmada noradrenalin kullanan hastalardaki PVI değeri %10-13 arasında olanlar ve %13 ün üzerindeki kıyaslandığında %59 duyarlılık, %61 özgüllük bulunmuştur. noradrenalin kullanmayan hastalarda ise %100 duyarlılık ve %72 özgüllük bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda kardiyak output

değişimine göre %72.5 duyarlılık ve %92.5 özgüllük tespit edilmiştir. Eşik değerin %12.5 bulunarak literatürle uyumlu olduğu görüldü. Loupec ve ark. kritik hasta seviyesindeki hastalar üzerinde yaptığı bir yoğun bakım çalışması, çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmada noradrenalin kullanımına rağmen hastalarda %17'lik bir eşik değer tespit edilmiş olup sıvı replasmanına yanıtta %95 duyarlılık ve %91 özgüllük sağlamıştır (121).

PVI eşik değerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesi, hastaların hastalık derecesi, solunum ayarı (pozitif son ekspirasyon sonu basıncı, gelgit hacmi, vb.) veya norepinefrin kullanımı gibi birçok faktörün olmaması şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda olduğu gibi kritik hasta profilindeki popülasyonda inotrop ve vazopresör ihtiyacı olan küme normalden fazla olmakla beraber hastaların sıvı ihtiyacının bu şartlar altında belirlenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Sepsis, hastaların kritik hasta seviyesine doğru hızla ilerlediği hayati tehdit eden bir durumdur. Meydana gelen değişikliklerin hızlı sıvı replasmanı ile ortadan kaldırılması gerekmektedir. Liberal sıvı yönetimleri hastalarda istenmeyen durumlara sebebiyet verebildiği için nicel parametreler ile müdahale edilmesi gerekmektedir. Arteriyel kateteri olmayanlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm YBÜ hastalarında erken dönemde sıvı yanıtını tespit edebilen basit, invazif olmayan ve sürekli bir başucu izlemeye ihtiyaç vardır. Bu noktada ekokardiyografi ile basit bir metodla dIVK ölçümü ve perfüzyon indeksi kullanılarak PVI ölçümü yararlı sonuçlar vermektedir. Dayanak noktası güçlü verilere ulaşabilmek için, hasta profilindeki değişimlere göre geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. Feb 23 2016;315(8):801-810.
2. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415.
3. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in eight academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234-240.
4. Torio CM, Andrews RM. National inpatient :the most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>. Accessed October 31, 2015.
5. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-1077.
6. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *CritCareMed*. 2013;41(5):1167-1174.
7. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864–74.
8. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38.

9. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117–23.
10. Czura CJ. “Merinoff symposium 2010: sepsis”—speaking with one voice. *Mol Med*. 2011;17(1–2):2–3.
11. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-874.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256.
13. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-573.
14. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117–23.
15. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–9.
16. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–54.
17. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274(12):968–74.
18. Carlson AS, Kellner A, Bernheimer AW, Freeman EB. A streptococcal enzyme that acts specifically upon diphosphopyridine nucleotide: characterization of the enzyme and its separation from streptolysin O. *J Exp Med*. 1957;106(1):15–26.

19. Sundin C, Henriksson ML, Hallberg B, Forsberg A, Frithz-Lindsten E. Exoenzyme T of *Pseudomonas aeruginosa* elicits cytotoxicity without interfering with Ras signal transduction. *Cell Microbiol.* 2001;3(4):237–46.
20. Patel NJ, Zaborina O, Wu L, Wang Y, Wolfgeher DJ, Valuckaite V, et al. Recognition of intestinal epithelial HIF-1 α activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G134–42.
21. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2439–46.
22. Cowley RA, Mergner WJ, Fisher RS, Jones RT, Trump BF. The subcellular pathology of shock in trauma patients: studies using the immediate autopsy. *Am Surg.* 1979;45(4):255–69.
23. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature.* 1987;330(6149):662–4.
24. MacGarvey NC, Suliman HB, Bartz RR, Fu P, Withers CM, Welty-Wolf KE, et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(8):851–61.
25. John J, Woodward DB, Wang Y, Yan SB, Fisher D, Kinasewitz GT, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care.* 2010;25(2):270–5.
26. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):509–17.
27. Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RV, Becker L, Martinelli N, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care.* 2012;27(3):319.e9–15.

28. Sturges DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care*. 2010;14(2):R44.
29. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(3):660–5.
30. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1165–8.
31. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bogelein D, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(3):R108.
32. Annane D, Sebille V, Duboc D, Le Heuzey JY, Sadoul N, Bouvier E, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):20–5.
33. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, et al. Atrial fibrillation among medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J*. 2013;165(6):949–955.e3.
34. Christian SA, Schorr C, Ferchau L, Jarbrink ME, Parrillo JE, Gerber DR. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation. *J Crit Care*. 2008;23(4):532–6.
35. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg*. 2007;104(4):880–6.
36. Arora S, Lang I, Nayyar V, Stachowski E, Ross DL. Atrial fibrillation in a tertiary care multidisciplinary intensive care unit—incidence and risk factors. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):707–13.

37. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. Ramsay and The international sepsis definition conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–8.
38. Czura C. Merinoff symposium 2010: sepsis – speaking with one voice. *Mol Med.* 2011; 17:2–3.
39. Vincent JL, de Mendonça 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793.
40. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754.
41. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
42. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538–48.
43. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
44. Aydiner A, Lusebrink J, Schildgen V, Winterfeld I, Knuver O, Schwarz K, et al. Comparison of two commercial PCR methods for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening in a tertiary care hospital. *PLoS One.* 2012;7(9):e43935.

45. Otsuka J, Kondoh Y, Amemiya T, Kitamura A, Ito T, Baba S, et al. Development and validation of microarray based assay for epidemiological study of MRSA. *Mol Cell Probes*. 2008; 22(1):1–13.
46. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
47. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
48. Hong T, Chang C, Ko W, Lin C, Liu H, Chow L, et al. Biomarkers of early sepsis may be correlated with outcome. *J Transl Med*. 2014;12:146.
49. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:53.
50. Simon L, Gauvin F, Amre D, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
51. Schmit X, Vincent J. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. 2008;36:213–9.
52. O'Grady N, Barie P, Bartlett J, Bleck T, Carroll K, Kalil A, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008; 36(4):1330–49.
53. Muller B, Becker K, Schachinger H, Rickenbacher P, Huber P, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977–83.
54. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.

55. Tang B, Eslick G, Craig J, McLean A. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210–7.
56. Rhee P, Joseph B, Sabiston Textbook of Surgery, Chapter 4 Shock, Electrolytes, and Fluid, Twentieth Edition 2017; 44-97.
57. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chioléro RL Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005 Oct; 33(10):2235-40.
58. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW *Ann Emerg Med.* Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. 2005 May; 45(5):524-8.
59. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
60. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101:509–515. doi: 10.1378/chest.101.2.509.
61. Valleé F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:2218–2225. doi: 10.1007/s00134-008-1199-0.
62. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(7):371–380. doi: 10.1097/EJA.0000000000000064.

63. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous–arterial PCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013;39:1034–1039. doi: 10.1007/s00134-013-2888-x.
64. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653–1655. doi: 10.1007/s00134-013-2998-5.
65. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17:R294. doi: 10.1186/cc13160.
66. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2016;42:211–221. doi: 10.1007/s00134-015-4133-2.
67. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89:1317–1321.
68. Groeneveld AB. Interpreting the venous–arterial PCO₂ difference. *Crit Care Med.* 1998;26:979–980. doi: 10.1097/00003246-199806000-00002.
69. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio–venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:597–604.
70. West JB. Gas transport to the periphery: how gases are moved to the peripheral tissues? In: West JB, editor. *Respiratory physiology. The essential.* 4th ed. Williams & Wilkins: Baltimore; 1990. pp. 69–85.
71. Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, Vincent JL. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO₂ and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg.* 1995;80:269–275.

72. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med.* 1994;22:121–125.
73. Benjamin E. Venous hypercarbia: a nonspecific marker of hypoperfusion. *Crit Care Med.* 1994;22:9–10.
74. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Thevenin D. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e415.
75. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:2218–2225.
76. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:371–380.
77. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010;55:40–46.e1.
78. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care.* 2011;15:R176.
79. Gutierrez G. A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:525–533.
80. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Pepy F, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med.* 2014;40:404–411.

81. Ruffolo RR. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci.* 1987;294:244–248.
82. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med.* 1998;26:1007.
83. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
84. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
85. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Critical Care Medicine* 2017;45(3):381-385.
86. Felice C, Latini G, Vacca P ve ark. The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates. *European Journal of Pediatrics.* 2002; 161 (10): 561-562.
87. Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ ve ark. Masimo signal extraction pulse oximetry. *Journal of clinical monitoring and computing.* 2000; 16 (7): 475-483.
88. Hales J, Stephens F, Fawcett A ve ark. Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clinical and experimental pharmacology and physiology.* 1989; 16 (5): 403-415.
89. L. M. Nilsson, "Respiration Signals from Photoplethysmography", c. 117, sayı 4, ss. 859–865, 2013
90. M. Cannesson vd., "Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre", c. 101, sayı 2, ss. 200– 206, 2008.
91. Y. Yu, J. Dong, ve Z. Xu, "Pleth variability index-directed fluid management in abdominal surgery under combined general and epidural anesthesia", 2014.

92. C. Kiel, “Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index”, ss. 686–693, 2011.
93. C. Sandroni, “Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults : a systematic review and meta-analysis”, c. v, ss. 1429–1437, 2012.
94. Hadzic A, Carrera A, Clark T. Ultrason Fiziği. In: Hadzic periferik sinir blokları, İkinci Baskı , Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 323-33.
95. Lighthall GK, Reid CS. Doku oksijenizasyonu ve kardiyak output. In: Özkoçak Turan I, Özhasenekler A, eds. Acil Kritik Bakımda Karar Verme Kanıtı Dayalı Bir El Kitabı. Ankara: Wolters Kluwer - Akademisyen Kitabevi a.ş.; 2018:6-17.
96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8.
97. Seif D, Mailhot T, Perera P, Mandavia D. Caval sonography in shock: A noninvasive method for evaluating intravascular volume in critically ill patients. J Ultrasound Med 2012; 31:1885– 90.
98. Edited by J.-L.Vinced. Annual Update İn Intensive Care and Emergency Medicine, Springer publishing, 2017.
99. 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, 29:1303-1310.

100. Rob G. H. Driessena, Marcel C. G. van de Polla, Marianne F. Mola, Walther N. K. A. van Mooka and Ronny M. Schnabela The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infectious diseases*, 2018; vol. 50, no. 3, 207–213.
101. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Meshaka P, Cheval C, Thuong M, Troché G, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, for the OUTCOMEREA Study Group. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *Volume 20, Issue 1, March 2005, Pages 46-58.*
102. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, Nazzal M, Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012, *Journal of Critical Care* Volume 31, Issue 1, February 2016, Pages 58-62.
103. Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K, Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 159–66.
104. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005; 41 Suppl 7: S504-12.
105. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, et al. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:958-64.
106. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan FA, Hussain R, Mortality in Sepsis and its relationship with Gender. *Pak J Med Sci.* 2015 Sep-Oct; 31(5): 1201–1206.
107. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical care medicine.* 2006; 34(1): 15-21.

108. Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134(1):172–178, 2008.
109. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35(1):64–68, 2008.
110. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme JL, Jardin F, Vieillard-Baron A, Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Sep; 30(9):1740-6.
111. Au SM, Vieillard-Baron A, Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* October 2012, Volume 26, Issue 5, pp 355–360.
112. Moretti R, Pizzi B, Inferior Vena Cava Distensibility as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients with Subarachnoid. *Critical Care*, August 2010, Volume 13, Issue 1, pp 3–9.
113. B Yao, J Liu, Y Sun, Y Zhao, The value of the inferior vena cava area distensibility index and its diameter ratio for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Shock*: July 2019 - Volume 52 - Issue 1 - p 37–42.
114. Boyd, John H. MD, FRCP(C); Forbes, Jason MD; Nakada, Taka-aki MD, PhD; Walley, Keith R. MD, FRCP(C); Russell, James A. MD, FRCP(C), Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*: February 2011 - Volume 39 - Issue 2 - p 259-265.
115. de Oliveira OH, Freitas FG, Ladeira RT, Fischer CH, Bafi AT, Azevedo LC, Machado FR. Comparison between respiratory changes in the inferior vena cava diameter and pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in postoperative patients. *Journal of Critical Care* Volume 34, August 2016, Pages 46-49.

116. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008; 101:200–206.
117. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, Wiesenack C, Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*: June 2010 - Volume 27 - Issue 6 - p 555–561.
118. Desgranges FP, Desebbe O, Ghazouani A, Gilbert K, Keller G, Chiari P, Robin J, Bastien O, Lehot JJ, Cannesson M, Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 107, Issue 3, September 2011, Pages 329–335.
119. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G, Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* June 2016, Volume 30, Issue 3, pp 265–274.
120. Biais M, Cottenceau V, Petit L, Masson F, Cochar JF, Sztark F. Impact of noradrenaline on the relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU adult patients, *Crit Care*, 2011, vol. 15 pg. R168.
121. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, Petitpas F, Laksiri L, Baudouin D, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O: Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010, 39: 294-299.