

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**SIVI DURUMU DEĞERLENDİRMESİNDE İNTERNAL
JUGULER VEN DİSTENSİBİLİTE İNDEKSİNİN
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ARSLANTÜRK

**ANKARA
2017**

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**SIVI DURUMU DEĞERLENDİRMESİNDE İNTERNAL
JUGULER VEN DİSTENSİBİLİTE İNDEKSİNİN
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ARSLANTÜRK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet COŞAR**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Tezimi yazmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Coşar'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ihtisasım süresince bilgi ve birikimlerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Emin Orhan, Prof. Dr. Vedat Yıldırım, Doç. Dr. Ömer Yanarateş, Yrd. Doç. Dr. Serkan Şenkal, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Burak Eşkin, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Özkan'a;

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Nusret Pusat, Uzm. Dr. Muhammed Tekin, Uzm. Dr. Umut Kara, Uzm. Dr. Mehmet Emin İnce, Uzm. Dr. İlker Özdemirkan, Uzm. Dr. Fatih Şimşek, Uzm. Dr. Uzm. Dr. Ertan Piri, Uzm. Dr. Nilgün Arslan, Uzm. Dr. Zafer Güçlü, Uzm. Dr. Sami Eksert, Uzm. Dr. Ender Sır, Uzm. Dr. Cem Öger, Uzm. Dr. Neşe Kurtulgu, Uzm. Dr. Ayşegül Ceylan'a;

Birlikte çalıştığımız sevgi ve dostlukları ile bana destek olan, asistanlık süresinin zorluk ve heyecanını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizin değerli teknisyenleri, hemşireleri, sekreterleri ve diğer personellerine;

Hayatım boyunca bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim fedakar anneme ve babama;

Asistanlığım süresince zor zamanlarımda varlığı ile bana destek olan ve motive eden sevgili eşim Yeşim Arslantürk'e; hayatımı anlamlı kılan, tüm yorgunlukların ilacı olan canım kızım Yaren Arslantürk'e;

İstatistik aşamasında sabrını ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Türker Türker'e;
Sonsuz teşekkürler...

Haziran 2017, ANKARA

ÖZET

Her yıl dünya çapında milyonlarca insan yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedir. YBÜ'sinde en sık karşılaşılan problemlerden birisi dolaşım yetmezliğidir, bu nedenle hemodinamik monitorizasyon bu hastalarda kritik önem taşımaktadır. Dolaşım yetmezliği yetersiz doku perfüzyonu ve oksijenasyonuna sebep olur ve mutlaka düzeltilmesi gerekir. Dolaşım yetmezliğinin sebebi yetersiz kardiyak debi, yetersiz intravasküler volüm ya da damar tonusunun azalmış olması olabilir. Sebebi belirlemek tedavinin ilk aşamasıdır. Böylece gereksiz sıvı yüklemesinden kaçınılabılır. Bu çalışmada juguler ven kollapsibilite indeksinin hastaların sıvı durumu değerlendirmesinde kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

01 Aralık 2016 – 30 Nisan 2017 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon yoğun bakıma yatan, yatışta veya takipte SCCM ve ESICM'in 2016 yılında yaptığı uzlaşma konferansındaki tanımlamalara göre sepsis ve septik şok tanısı alan, 18 yaş üzeri, toplam 34 hasta incelemeye alındı. Obezite ya da boyunda kitle nedeniyle ölçüm için yeterli netlikte görüntü alınamayan ve mekanik ventilatör tedavisi altında olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal CI değerleri USCOM ile ölçüldü ve sonrasında PBK testi yapıldı. CI değişimi %15 ve üzerinde olanlar sıvıya yanıtı grup kabul edildi. PBK öncesi ve sonrasında hastaların IJV-DI, VCI-CI, SB, DB, OAB, ve KH değerleri ölçüldü. Veriler t testi ve Student t testi kullanılarak incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması $69 \pm 10,08$, %39,3'ü kadın (n=11), %60,7'si erkekti (n=17). PBK sonrası CI değişimine göre tüm hastaların %64,28'i (n=18) sıvıya yanıtı (responder), %35,72'si sıvıya yanıtı (nonresponder) olarak bulundu. IJV-DI değeri %13,5 üzerinde olduğunda %90 sensitivite ve %89 spesifite ile sıvı yanıtı (responder) öngörmektedir. VCI-CI değeri %13,2 ve üzerinde olduğunda %90 sensitivite ve %100 spesifite ile sıvı yanıtı (responder) öngörmektedir. Responder grubunda verilerin grup içi dağılımı incelendiğinde PBK sonrası CI, SB, DB, Mean değerleri ve PBK öncesi KH değerleri anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p < 0,05$). Nonresponder grubunda verilerin grup içi dağılımı incelendiğinde PBK sonrası CI değerleri anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p < 0,05$). Diğer değişkenler açısından anlamlı bir farklılık

bulunmamıştır. Gruplar arası dağılım incelediğinde PBK öncesi VCI max, VCI min, IJV min ve PBK sonrası VCI min, VCI max değerleri nonresponder grubunda anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

Sonuç olarak mekanik ventilatördeki sepsis hastalarında IJV-DI ölçümü VCI-CI ölçümü yerine güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: juguler ven kollapsibilite indeksi, vena cava inferior kollapsibilite indeksi, sıvı durumu değerlendirmesi



ABSTRACT

Every year, millions of people around the world are admitted to intensive care units. One of the most common problems in ICU is circulatory failure, and hemodynamic monitoring is therefore critical for these patients. Circulatory failure results in inadequate tissue perfusion and oxygenation and must be corrected. Cardiac insufficiency may be due to insufficient cardiac output, insufficient intravascular volume, or decreased vascular tone. Determining cause is the first step of treatment. Thus unnecessary liquid loading can be avoided. In this study, we aimed to determine whether the jugular vein collapsibility index can be used to assess patients fluid status.

A total of 34 patients, aged 18 years and over, who were diagnosed with septic shock and septic shock according to the definitions of SCCM and ESICM's consensus conference in 2016, were enrolled in the rehabilitation of the Gülhane Training and Research Hospital between 01 December 2016 and 30 April 2017. Patients who did not receive enough clear visualization due to obesity or mass in the neck and were not under mechanical ventilator therapy were excluded from the study and 28 patients were included in the study. Baseline CI values of patients were measured with USCOM and then PBK test was performed. Those with a CI change of 15% or more were considered as fluid-responsive group. IJV-DI, VCI-CI, SB, DB, OAB, and KH values of patients were measured before and after PBK. Data were analyzed using the t test and the Student t test. The normal distribution of the data was evaluated by the Kolmogorov Smirnov test.

The mean age of the patients was $69 \pm 10,08$, 39,3% female (n = 11) and % 60,7 male (n = 17). According to CI change after PBK, 64.28% (n = 18) of all patients were responded to the fluid (responder) and % 35.72 were nonresponder. When the IJV-DI value is above % 13.5, it predicts fluid response with % 90 sensitivity and % 89 specificity. The VCI-CI value predicts fluid response with % 13.2 and above with % 90 sensitivity and % 100 specificity. When the distribution of data in the responder group was examined, CI, SB, DB, mean values and pre-PBT values were significantly higher after PBK (p <0,05). In the nonresponder group, when the intra-group distribution of the data was examined, the CI values of the PBM were significantly higher (p <0,05). There were no significant differences in terms of other variables.

When the distribution between the groups was examined, VCI max, VCI min, IJV min before PBK, VCI min and VCI max values after PBK were significantly higher in the nonresponder group. ($P < 0,05$) There is no significant difference between the groups in terms of other variables.

In conclusion, IJV-DI measurement in sepsis patients with mechanical ventilator can be used safely instead of VCI-CI measurement.

Keywords: jugular vein collapsibility index, vena cava inferior collapsibility index, fluid status evaluation



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. TANIMLAR VE TERMiNOLOJİ.....	6
2.1.1. Enfeksiyon	6
2.1.2. Bakteriyemi.....	6
2.1.3. SIRS	7
2.1.4. Sepsis	7
2.1.5. Ciddi Sepsis	11
2.1.6. Septik Şok.....	11
2.2. ETİYOLOJİ.....	12
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	14
2.3.1. İnsidans.....	14
2.3.2. Mortalite	15
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	15
2.4.1. Enfeksiyona Karşı Normal Cevap	18
2.4.1.1. Proinflamatuvar Mediatörler.....	19
2.4.1.2. Anti-inflamatuvar Mediatörler.....	20
2.4.2. Sepsis Aşamasına Geçiş.....	21
2.4.3. Kompleman Aktivasyonu	21
2.4.4. Sepsisin Sistemik Etkileri	21
2.4.4.1. Doku İskemisi	21
2.4.4.2. Sitopatik (Histotoksik) Hasar.....	22

2.4.4.3. Apoptoz.....	22
2.4.5. Sepsisin Organlara Etkileri	22
2.4.5.1. Dolaşım.....	22
2.4.5.2. Akciğer.....	23
2.4.6.3. Gastrointestinal Sistem	23
2.4.5.4. Böbrek.....	24
2.4.5.5. Sinir Sistemi.....	24
2.5. TANI.....	25
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	25
2.5.1.1. Vital Bulgular.....	25
2.5.1.2. Doku Perfüzyon Bozuklukları ve Organ Yetmezliğine Bağlı Semptomlar.....	26
2.5.1.3. Enfeksiyon Odağına Bağlı Semptom ve Bulgular	26
2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri	27
2.5.2.1. Kan Sayımı ve Periferik Yayma	27
2.5.2.2. Serum Biyokimyası.....	28
2.5.2.3. Arteryal Kan Gazı.....	28
2.5.2.4. Enfeksiyon Belirteçleri	28
2.5.2.5. Mikrobiyolojik İnceleme	30
2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	31
2.6. PROGNOZ	31
2.7. TEDAVİ	32
2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi (105).....	32
2.7.2. Destek Tedavisi.....	33
2.7.2.1. Başlangıç Destek Tedavisi.....	33
2.7.2.2. Beslenme.....	36
2.7.2.3. Kan şekeri Kontrolü.....	36
2.7.2.4. Kortikosteroid Tedavisi	37
2.7.2.5. Oksijenizasyon ve Solunum Destek Tedavisi.....	37
2.7.2.6. Böbrek Yetmezliği Tedavisi	38
2.7.2.7. Hematolojik Yetmezlik Tedavisi ve Kan Ürünü Kullanımı	39

2.7.2.8. Derin Ven Trombozu Profleksisi	39
2.7.2.9. Stres Ülser Profleksisi	39
2.8. FONKSİYONEL HEMODİNAMİK MONİTORİZASYON	40
2.8.1. Yatan Hastada Preload Tayini	41
2.8.1.1. Statik Parametreler	41
2.8.1.2. Dinamik Preload Göstergeleri	43
2.8.1.2.1. Arter Basıncı Değişiklikleri (SPV, PPV)	45
2.8.1.2.2. Puls Kontur Analizi ve Atım Hacmi Değişimi (SVV)	47
2.8.1.2.3. Aortik Anulus Hızında Akım Hızı Değişikliği (ΔV_{Peak})	49
2.8.1.2.4. İnen Aortta Akım Hızı Değişikliği (ΔABF)	49
2.8.1.2.5. Vena Cava Superior Kollapsibilite İndeksi (VCS-CI)	50
2.8.1.2.6. Vena Cava Inferior Kollapsibilite İndeksi (VCI-CI)	50
2.8.2. Pasif Bacak Kaldırma (PBK) Testi	51
2.8.3. Kardiyak Output Ölçümü	52
2.8.3.1. İndikatör Dilüsyon Teknikleri	52
2.8.3.1.1. Aralıklı Termodilüsyon Yöntemi	52
2.8.3.1.2. Sürekli Termodilüsyon Yöntemi	53
2.8.3.2. Boya Dilüsyon Yöntemi	54
2.8.3.3. Fick Yöntemi	54
2.8.3.4. Doppler teknikleri	54
2.8.3.4.1. Pulmoner Arter Kateteri Tekniği	54
2.8.3.4.2. Transtrakeal Teknik	55
2.8.3.4.3. Transözofageal ve Suprasternal Teknikler	55
2.8.3.5. Pulse Kontur	55
2.8.3.6. Torasik İmpedans	55

2.8.3.7. USCOM (Ultrasonografik Kardiyak Output Monitörü)	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ	59
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	59
3.2.1. IJV-DI Ölçüm Prensibi	60
3.2.2. VCI-CI Ölçüm Prensibi	60
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	60
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	76
7. KAYNAKÇA	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAH	: Akut Akciğer Hasarı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABF	: Aortik kan akımı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome, Edinsel Bağışıklık yetmezlik sendromu
APACHE II	: Acut Physiology and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time
ARDS	: Akut respiratuar distress sendromu
C. albicans	: candida albicans
CI	: Kardiyak indeks
CI-O	: Kardiyak indeks önce
CI-S	: Kardiyak indeks sonra
CO	: Kardiyak output
CPAP	: Continous Pozitive Airway Pressure
CRP	: C-reaktif protein
CSA	: Ölçüm alanı kesiti
Cys	: Sistein
Cyss	: Sistin
DB	: Diyastolik basınç
DIK	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DK	: Dakika
E. coli	: Escherichia coli
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
ETA	: Endotrakeal aspirat

Fi O₂	: İnspire edilen havadaki fraksiyonel O ₂ miktarı
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GEDV	: Global end diyastolik volüm
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HES	: Hidroksi etil nişasta
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HR	: Kalp hızı
IFN	: İnterferon
IJV-DI	: İnternal juguler ven distensibilite indeksi
IJV-DI-O	: İnternal juguler ven distensibilite indeksi önce
IJV-DI-S	: İnternal juguler ven distensibilite indeksi sonra
IJV-MAX-O	: İnternal juguler ven maksimum çap önce
IJV-MAX-S	: İnternal juguler ven maksimum çap sonra
IJV-MİN-O	: İnternal juguler ven minimum çap önce
IJV-MİN-S	: İnternal juguler ven minimum çap sonra
IL-1	: İnterleukin-1
INR	: İnternational normalized ratio
KD	: Kardiyak debi
KH	: Kalp hızı
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LODS	: Logistik Organ Dysfunction Score
LPS	: Lipopolisakkarit
LVEDA	: Sol ventrikül end diyastolik alanı
LVEDV	: Sol ventrikül end diyastolik volüm
MAP	: Ortalama arter basıncı
Mean -O	: Ortalama arter basıncı önce
Mean -S	: Ortalama arter basıncı sonra
MIF	: Makrofaj göç inhibitör faktörü
ML	: Mililitre
MRKNS	: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisilin dirençli s.aureus

MS	: Multiple Skleroz
MV	: Mekanik Ventilasyon
MY	: Mitral yetmezlik
NAC	: N asetil sitein
NIMV	: Non Invaziv Mekanik Ventilasyon
NO	: Nitrik Oksit
NPD	: Negatif prediktif değer
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PATB	: Pulmoner arter tepe basıncı
PBK	: Pasif bacak kaldırma
PCT	: Prokalsitonin
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor: platelet kökenli büyüme faktörü
PEEP	: Pozitive end expiratory pressure
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PPD	: Pozitif prediktif değer
PPV	: Nabız basınç değişikliği
S.aureus	: Staphylococcus aureus
Sa	: Saat
SB	: Sistolik basınç
SB-O	: Sistolik basınç önce
SB-S	: Sistolik basınç sonra
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
SCM	: Sternokleidomastoid
ScVO₂	: Santral Venöz Oksijen Saturasyonu
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPV	: Sistolik basınç değişikliği
SS	: Standart Sapma
SSDT	: Solunumsal sistolik değişim testi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SvO₂	: Miks Venöz O ₂ Saturasyonu
SVV	: Strok volüm değişikliği

SVVHD	: Sürekli Venö Venöz Hemodiyafiltrasyon
TEE	: Trans özefageal ekokardiyografi
TLR	: Toll-like receptors: Toll benzeri reseptörler
TNF alfa	: Tumor Necrosis Factor alpha
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TY	: Triküspit yetmezlik
USCOM	: Ultrasonik kardiyak output monitörü
VCI	: Vena kava inferior
VCI-CI	: Vena cava inferior kollapsibilite indeksi
VCI-CI-O	: Vena cava inferior kollapsibilite indeksi önce
VCI-CI-S	: Vena cava inferior kollapsibilite indeksi sonra
VCI-MAX-O	: Vena kava inferior maksimum çap önce
VCI-MAX-S	: Vena kava inferior maksimum çap sonra
VCI-MIN-O	: Vena kava inferior minimum çap önce
VCI-MIN-S	: Vena kava inferior minimum çap sonra
VCS	: Vena cava süperior
VCS-CI	: Vena cava süperior kollapsibilite indeksi
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 2.1. 2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası sepsis tanı kriterleri	8
Tablo 2.2. SOFA skoru	9
Tablo 2.3. LODS skoru	10
Tablo 2.4. Sepsiste Rol Oynayan Mikroorganizmalar	12
Tablo 2.5. Sepsis için risk faktörleri	16
Tablo 2.6. Sepsis ve Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Bakteriyel Yapılar	18
Tablo 2.7. Proinflamatuvar sitokinlerin biyolojik etkileri.	19
Tablo 2.8. Sepsiste rol alan mediyatörler.....	20
Tablo 2.9. Dinamik parametreler ve elde edilme yolları	45
Tablo 4.1. Sosyodemografik veriler.....	62
Tablo 4.2. CI değişimine göre gruplandırma	63
Tablo 4.3. Sensitivite ve spesifite tablosu.....	63
Tablo 4.4. Vena kava inferior ve internal juguler ven birlikte kullanıldığında eğri altında kalan alan.....	64
Tablo 4.5. Gruplar arası karşılaştırma ve dağılım tablosu	65
Tablo 4.6. Bağımsız t testi sonuçları.....	66
Tablo 4.7. NR grubunda PBK öncesi ve sonrası dağılım ve karşılaştırmalar	67
Tablo 4.8. NR grubunda t testi sonuçları	67
Tablo 4.9. R grubunda PBK öncesi ve sonrası dağılım ve karşılaştırmalar	68
Tablo 4.10. R grubunda t testi sonuçları	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

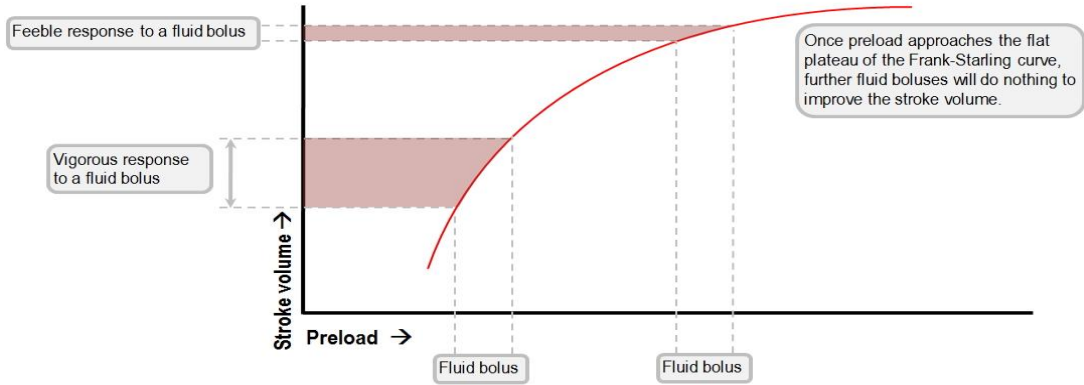
	Sayfa No:
Şekil 1.1. Frank-Starling eğrisi	2
Şekil 2.1. Mekanik ventilasyon sırasında arter basıncındaki siklik değişiklikler.....	46
Şekil 2.2. PİCCO cihazı	48
Şekil 2.3. LİDCO cihazı.....	49
Şekil 2.4. PBK şematik görünümü.....	51
Şekil 2.5. Swan-Ganz kateteri.....	53
Şekil 2.6. USCOM cihazı ve ekran görseli	58

1. GİRİŞ

Dünya çapında, yılda 15 milyondan fazla hasta yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilmektedir. YBÜ'de dolaşım yetersizliğine çok sık rastlanır, bu nedenle bu hastalarda hemodinamik durumun değerlendirilmesi en üst düzeyde önem taşımaktadır (1). Düşük kalp debisinin bir sonucu olarak dolaşım yetmezliği, yetersiz doku perfüzyonu ve oksijenasyona neden olabilir ki bunlar kardiyovasküler sistemin temel işlevleridir (2). Kalp debisi kardiyak kontraktilite ile belirlendiğinden, vasomotor tonus, intravasküler hacim ve düzeltilmemiş hipovolemi organ hipoperfüzyonunu ve iskemiye artırabilir. Hemodinamik olarak instabil hastalarda sıvı yüklemesi resüsitasyonun ilk basamağı olarak düşünülür (3). Bununla birlikte birçok çalışma, hemodinamik olarak instabil YBÜ hastalarının yalnızca %50'sinin bir sıvı yüklemesine yanıt verdiğini göstermektedir (4). Bunun nedeni, kritik hastalarda intravasküler hacmin klinik olarak belirlenmesinin son derece zor olabilmesidir. Hastaların diğer yarısında aşırı miktarda sıvı resüsitasyonu intravasküler hacmi aşırı arttırarak, faydasız ve hatta zararlı olabilir (5-7). Bu nedenle, kritik hastalarda hipovolemi ile volüm yükü arasında sürekli bir denge vardır.

Hipovolemiden kaynaklanan dolaşım bozukluğu üç farklı durumda ortaya çıkabilir. İlk durum, acil serviste belirgin akut vücut sıvısı kayıpları için başvuran hastalarıdır. Hemodinamik instabilitenin klinik bulguları ile birlikte hipovolemi tanısı neredeyse kesindir ve hasta sıvı tedavisinden fayda görür. İkinci durum, ciddi sepsis veya septik şoktan şüphelenilen hastalar için kullanılır. Bu hasta kategorisinde de, birçok çalışma hacim resüsitasyonunun yönetimin ilk saatlerinde önemini vurgulamıştır (8-9). Üçüncü durum, yoğun bakımda günlerce kalmış ve acil tedavi gerektiren hemodinamik instabil hastaları kapsar. Sıvı verilmesi terapötik bir ikilemi temsil edebilir. Bir taraftan, kalbin halen bir önyük rezervi varsa sıvı resüsitasyonunun yararlı bir etkisi olabilir. Öte yandan, hastaya muhtemelen daha önceden sıvı resüsitasyonu yapıldığından, Daha fazla sıvı verilmesi özellikle pulmoner permeabilitenin arttığı durumlarda pulmoner ödem gelişmesine yol açabilir. Bu bağlamda, pozitif kümülatif sıvı dengesi, ölüm riski için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (10). Bu nedenle kritik hastaların sıvı tedavisinde hastaların intravasküler hacim durumlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

Kalp kası liflerinin dinlenme uzunlukları ile kasılma gücü arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki ilk olarak 1895 yılında O.Z. Frank ve daha sonrada E.H. Starling tarafından ölçülmüştür. Frank ve Starling diyastol sonu volümü belirleyen ana faktörün kalbe dönen kan miktarı olduğunu bulmuşlardır ve bu olay günümüzde de Frank-Starling kanunu olarak bilinmektedir. Fizyolojik sınırlar içerisinde diyastolde kalp ne kadar dolarsa, sistolde de o kadar fazla miktarda kan pompalanır. Frank-Starling yasasının altında yatan temel mantık kalp kası liflerinin gerildiklerinde kasılma güçlerini artırmaları yatmaktadır. Kalbe venöz dönüşteki artış diyastol sonu hacmi artırır, bu artış ventrikülleri genişletir, kalp kası liflerini gerer ve atım hacmini sonuçta da kardiyak outputu artırır. Yani eğrinin dik kolunda bulunan hastalarda uygulanacak sıvı tedavisi strok volümde artış ile sonuçlanırken eğrinin düz kolunda bulunan hastalarda aynı şekilde uygulanacak sıvı tedavisi yüklenme bulgularına, akciğer ödemine ve ventrikül disfonksiyonuna yol açacaktır. Hastanın eğrinin hangi tarafında yer aldığıın tespiti sorunun çözülmesinin ilk adımındır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Frank-Starling eğrisi

Hastaların sıvı yüklemesinden fayda göreceğini öngörebilmek için çeşitli statik ve dinamik parametreler kullanılmaktadır. İdeal olarak, hemodinamik parametreleri sağlayan teknolojinin noninvaziv, doğru, güvenilir, kesin sonuç veren ve devamlı olması gerekir. Santral kataterden elde edilen santral venöz basınç, pulmoner arter kataterinden elde edilen pulmoner arter köşe basıncı, ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül en diyastolik alanı ve volümü, transpulmoner termodilasyon ile hesaplanan global end diyastolik volüm gibi parametreler statik parametrelerdir. Statik parametrelerin preload durumunu hangi durumlarda doğru gösterdiği tartışılmakla

birlikte hastaların sıvı yüklemesine verecekleri yanıtı öngörmede çok zayıf kaldıkları bilinmektedir (11). Statik preload verileri klavuzluğunda yapılan sıvı resüsitasyonu sınırlı sayıda hastaya yararlı olmakta yarıya yakın yoğun bakım hastasında ise sebep olduğu sıvı yükü nedeniyle durumunda kötüleşmeye neden olmaktadır. (12). Bu yüzden daha güvenilir göstergelere ihtiyaç vardır. Dinamik parametreler yine pulmoner arter katateri, ekokardiyografi yada termodilüson yöntemi ile elde edilen verilerden oluşan preload göstergeleridir ancak bu veriler uygulanan pozitif basınçlı mekanik ventilasyon sırasında elde edilen verilerdir. Mekanik ventilasyon, toraksa uygulanan siklik pozitif basınç nedeniyle kalp boşlukları ve mediastendeki büyük damarların transmural basınçlarında siklik değişikliklere yol açar. Inspiryumda uygulanan pozitif basınç plevral basıncı artırır ve vena kava akımını azaltır. Böylece sağ kalbe dönüş azalır ve sağ ventrikül preloadu azalmış olur. Bu sırada artan transpulmoner basınca bağlı olarak sağ ventrikül afterloadu da artmış olur ve bu iki etkenin sonucunda inspiyum sırasında sağ ventrikül atım hacmi yani pulmoner arter kan akımı azalmış olur. Aynı dönemde sol ventrikülde ise bunun tam tersi yönde etki oluşmaktadır. Plevral basıncın artması sol ventrikül afterloadunu azaltmakta ve transpulmoner basınç artışı akciğerlerde bulunan intravasküler volümü adeta sıkarak sol ventrikül preloadunu artırmaktadır. Net etki inspiyumda sol ventrikül atım hacminde artıştır. Ekspiyumda ise bir önceki siklusta azalmış olan sağ kalp atım hacmi azalan sol ventrikül preloadu olarak yansımakta, sol ventrikül duvarı hem dönüş azaldığı hem de inspiyumdaki destekten mahrum kaldığı için atım hacmi azalmaktadır. Sol ventrikül atım hacminin bu siklik değişiklikleri klinik bulgulara da aynen yansımaktadır. Bu da sistolik kan basıncı, nabız basıncı, atım hacmi, aortik kan akımı gibi parametrelerin tümünde siklik olarak inspiratuar artma ve ekspiratuar azalmalar saptanmasına yol açmaktadır (13). Tekrar Frank Starling eğrisine dönecek olursak eğrinin dik kolunda kalan astalarda bu siklik değişiklikler daha abartılı olarak ortaya çıkar. Inspiryum va espiriyum arasında görülen kan basınç ve akım değişiklikleri daha belirgindir (14). Bu değişikliklerin şidetine bakarak sıvı yüklemesinin gerekliliği ve yararlılığına karar vermek dinamik bir durum değerlendirmesidir. Bu bağlamda kullanılan dinamik parametrelerden bazıları: SPV, PPV, SVV, VCS ve VCI distensibilite indeksleridir. Son zamanlarda internal juguler ven distensibilite indeksinin de sıvı yanıtını değerlendirmedeki öngörme gücü araştırılmaya

başlanmıştır. Anotomik pozisyonundan ötürü görüntülenmesinin kolay olması ve USG ile görüntülenebilmesi için çok fazla tecrübe gerektirmemesi avantajları arasındadır. Birkaç çalışma bu dinamik indekslerin sıvı yanıtını tahmin etmede mükemmel derecede doğrulğunu göstermiş olmakla birlikte çalışmaların çoğu spontan solunumu olmayan, tidal volümü 7 ml/kg üzerinde ayarlanmış hastalarda yapılmıştır (15-16). Maalesef yoğun bakım hastalarının az bir kısmı dinamik indeksleri doğruluğunu arttıran bu gibi kriterleri karşılamaktadır ve dinamik indekslerin sıvı yanıtını öngörmedeki güvenilirliğini arttırmak için hala yapılacak çok iş bulunmaktadır (17). Yakın zamana kadar, dinamik indekslerin spontan solunum aktivitesi olan hastalarda solunum frekansı, tidal hacim ve intratorasik basınç kontrol edilemediğinden sıvı yanıtılığının tahmin edilmesinde daha az yararlı olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, spontan solunum da atım hacmi değişimine neden olur. Ekspirasyon sırasında, sağ ventrikül preload'u azalır ve inspirasyon esnasında, mekanik ventilasyondakinin zıttı olarak, artar. Bu dinamik indekslerin yanı sıra pasif bacak kaldırma testi entübe hastalarla birlikte spontan solunumu olan hastalar için sıvı durumu değerlendirmesinde öngörücü bir test (18) olarak önerilmiştir.

Sepsiste sıvı durumu değerlendirmesi tedaviyi yönlendiren en önemli faktörlerdendir. Sepsis hızlıca tanınmadığı ve tedavi edilmediğinde enfeksiyon kaynaklı primer ölüm sebebidir. Patojene ve konağa bağlı (yaş, cinsiyet, genetik yapı, çevresel faktörler, komorbiditeler vb.) faktörlerle şekillenen bir sendromdur. Sepsisi enfeksiyondan ayıran şey aşırı ve düzensiz konak yanıtı ve organ disfonksiyonu ortaya çıkmasıdır. Sepsisin klinik görünümü önceden var olan uzun süredir olan komorbiditeler, akut hastalık ya da tedavilere göre değişebilir. Sepsis majör halk sağlığı problemlerinden biridir, 2011'de tüm US hastanelerine toplam maliyeti 20 milyar dolardır (%5.2) (19). Bildirilen sepsis insidansı giderek artmaktadır (20-21). Bunun sebebi muhtemelen daha fazla komorbiditesi olan yaşlı popülasyon, daha fazla tanımlama (22) ve bazı ülkelerde geri ödemesi avantajlı olmasından (23) kaynaklanmaktadır. Sepsis insidansının gün geçtikçe dramatik bir şekilde artmasından dolayı enfeksiyon kaynağının belirlenmesi, erken tanı, hızlı ve agresif tedavi organ disfonksiyonunu önlemekte ve yaşam şansını artırmaktadır (25). Erken evrelerde sepsisi tanımak zordur. Kültürlerde her zaman üreme olmadığı gibi, kültür sonuçlarını beklemek zaman kayna yol açarak mortaliteyi arttırır. Bu nedenle Avrupa Yoğun

Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) Sepsis 3.0 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı almıştır. Burada yapılan güncellemelerle sepsis; enfeksiyona karşı konağın bozulmuş yanıtının sebep olduğu yaşamı tehdit eden organ ddisfonksiyonu, septik şok ise; klinik olarak ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyaı olması ve hipovolemi yokluğunda serum laktat düzeyinin 2 mmol/L (>18mg/dL) zerinde olması olarak tanımlanmıştır (25).

Çalışmamızda internal juguler ven distensibilite indeksinin sepsis tanılı ve mekanik ventilatör tedavisi altındaki hastalarda sıvı durumunu değerlendirmede kullanılabilirliğini ve vena cava inferior distensibilite indeksi ile korrelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramları ilk olarak 1992'de ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference) konsensus konferansında tanımlanmıştır. Bu tanımlar 2001 yılında ACCP, SCCM, Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği (SIS) temsilcilerinin katılımıyla oluşan bir Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansında ve yine 2012'de SCCM ve ESICM tarafından başka bir konferansta tekrar gözden geçirilmiştir (22,26). ESICM ve SCCM'in 23 Şubat 2016 yılında yaptığı 'Sepsis 3' isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirilmiştir. Sepsis riskindeki enfekte hastalarda klinik öngörü için değerli kriterler bulunması amaçlanmıştır. Güncel patobiyoloji, biyokimya, immünoloji gibi birçok alanda yaşanan kayda değer gelişmeler gibi sebeplerle sepsis sendromu, septisemi, ciddi sepsis, septik şok tanımları yeniden gözden geçirilmiş ve yeni tanımlamalar getirilmiştir (27).

2.1.1. Enfeksiyon

1991 yılındaki sepsis uzlaşısı konferansında enfeksiyon tanımı, mikroorganizmaların varlığına veya konağın steril dokularına invazyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıt olarak yapılmıştır (28). Bu tanım 2001 yılındaki konferansta biraz değiştirilerek; normalde steril dokular, vücut sıvıları veya boşluklarının patojenik veya potansiyel patojenik mikroorganizmalarca invazyonu sonrası gelişen patolojik süreç olarak ifade edilmiştir (26).

2.1.2. Bakteriyemi

Bakteriyemi, 1991 yılındaki konferansta kanda canlı bakterilerin bulunması olarak tanımlanmıştır ve günümüzde de kabul edilmektedir. Virüs, mantar, parazit ve diğer patojenlerin bulunması da viremi, fungemi, parazitemi vb. olarak isimlendirilmiştir. Mikroorganizma veya toksinlerinin kanda bulunması anlamına gelen septisemi kavramı ise bu konferansta terk edilmiştir (28).

2.1.3. SIRS

Organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevap olarak tanımlanmıştır. SIRS tanısı için hastada aşağıdaki şartlardan en az ikisi olması gerektiği belirtilmiştir:

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

SIRS enfeksiyonlara ya da enfeksiyon dışı olaylara bağlı (yanıklar, travma, pankreatit, pulmoner emboli vb.) gelişebildiği kabul edilmiştir. SIRS tanımı; sensitif olmasına karşın spesifik olmaması, hastalığın şiddetini yansıtmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, SIRS kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin olmaması gibi nedenlerle eleştirilmiştir (29,30). En son olarak 2016 yılındaki SCCM ve ESICM uzlaşma konferansında SIRS çağdışı kabul edilmiştir ve sepsis ile ilgili tanımlamalardan çıkarılmıştır (25).

2.1.4. Sepsis

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (32). Sepsis tanımları 1991 ve 2001 yıllarında toplanan uluslararası konferanslarla yapılmıştır ve SIRS ile birlikte mikrobiyolojik olarak gösterilmiş veya klinik olarak şüphe edilen enfeksiyonun varlığıdır (28). Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşularken, sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekli olmadığı belirtilmiştir (32). Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıt ulaşılamamaktadır. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok

yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir. Uluslar arası sepsiste sağ kalım kampanyası başlatılmış ve sepsis tanı kriterleri oluşturulmuştur (22) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. 2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası sepsis tanı kriterleri

Kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları		
Genel değişkenler	İnflamatuvar değişkenler	Hemodinamik değişkenler
Ateş > 38,3°C veya <36 °C	WBC > 12.000/μL veya <4000/μL	Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg veya erişkinde >40 mmHg SKB düşüşü)
Kalp hızı > 90 / dk veya yaşa göre normal değer 2 SS üstünde	WBC normal sayıda ve >%10 immatür form	
Takipne	Plazma CRP normalin 2 SS üstünde	
Mental durum değişikliği	Plazma PCT normalin 2 SS üstünde	
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL / kg / 24 s)		
Hiperglisemi (diyabet yokluğunda plazma glikozu >140 mg/dl veya 7,7 mmol /L)		
Organ disfonksiyon değişkenleri	Doku perfüzyon değişkenleri	
Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ / FiO ₂ <300)	Hiperlaktatemi (>1mmol/L)	
Akut oligüri (uygun sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat süre boyunca <0,5 mL/kg/s idrar çıkışı)	Azalmış kapiller dolum veya beneklenme	
Kreatinin artışı (>0,5 mg/dL veya 44,2 μmol/L)		
Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT >60sn)		
İleus (bağırsak seslerinin olmaması)		
Trombositopeni (<100.000/ μL)		
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirübini >4 mg/dl veya 70 μmol/L)		
SS : Standart sapma, WBC : white blood cell (lökosit), SKB : Sistolik kan basıncı, OAB : Ortalama arter basıncı, INR : International normalized ratio, aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PaO ₂ : Arteriyel oksijen basıncı, FiO ₂ : solunan havadaki oksijen oranı		

ESICM ve SCCM 23 şubat 2016 yılında yaptığı ‘Sepsis 3’ isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları, sepsis riskindeki enfekte hastalarda klinik öngöründe değerli kriterler bulmak amacıyla değiştirmiştir. Enfeksiyon şüphesi olan veya enfeksiyonu kanıtlanmış hastalarda sepsisi tanımlamak için kullanılması önerilen klinik kriterler belirlenmiştir. Sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları terkedilerek yerine; sepsis: “enfeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” şeklinde tanımlanmıştır (25). Şüpheli enfeksiyon varlığında, sepsis tanımında gecikildiği takdirde ılımlı organ disfonksiyonu, hastane mortalitesinin %10

'undan fazlasından sorumludur. Sepsis için diyagnostik altın standart test yoktur. Enfeksiyon şüphesi olan ve enfeksiyonu kanıtlanmış hastalarda sepsisi tanımlamak için kullanılması önerilen klinik kriterler belirlenmiştir (27,33).

Sepsisle ilgili karmaşık tanımlamalar yerine daha basit ve objektif skorlama sistemleri kullanılması hedeflenmiştir. Yapılan bir çalışmada enfeksiyon başlama zamanı, alınan kültür zamanı ve antibiyotik başlama zamanına göre, Sistemik İnflamatuvar Response Sendrom (SIRS), Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) (Tablo 2.2), Logistic Organ Dysfunction Skoru (LODS) (Tablo 2.3) hesaplanmış; enfeksiyon başlangıcı öncesi 48 saat ve sonrası 24 saatlik dönemde hergün kaydedilmiştir. Bu kadar geniş bir zaman aralığının seçilme nedeni, sepsiste meydana gelen organ disfonksiyonunun enfeksiyon tanınmadan önce, o sırada ve sonrasında gelişebilmesinden dolayıdır. SOFA skoru hastalık yönetimi için kullanılan bir skor değil, hastalığın durumunu karakterize etmek için kullanılan bir skorlamadır. Yoğun bakımdaki hastalarda SIRS ve SOFA değerleri, yoğun bakım dışı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. SOFA ve LODS skorları istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu; ancak SIRS ile uyumlarının az olduğu görülmüştür. Mortalite tahmininde SOFA ve LODS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. SOFA skorunda 2 veya daha fazla puan değişikliği; SIRS puanındaki değişikliğe göre klinikte anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür (33).

Tablo 2.2. SOFA skoru (34).

SOFA skor	1	2	3	4
Solunum sistemi PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon Trombositler 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB< 70 mmHg	Dopamin <5 ya da dobutamin herhangi dozda	Dopamin >5 ya da noradrenalin >0.1 ya da epinefrin <0.1	Dopamin >15 ya da norepinefrin 0.1 ya da epinefrin >0.1
Karaciğer Bilirubin, mg/dL	1.2- 1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	<12.0
Merkezi sinir sistemi GKS	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatin, mg/dL ya da idrar çıkışı	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ya da <500 mL/gün	>5.0 ya da <200 mL/gün

Adrenerjik ajan en az 1 saat uygulanmış olmalı (doz µg/kg/dk)

Tablo 2.3. LODS skoru (33).

	5	3	1	0	1	3	5
Nörolojik • GKS	3-5	6-8	9-13	14-15			
Kardiyovasküler • Kalp hızı • Sistolik kan basıncı	<30 veya <40	40-69	70-89	30-139 ve 90-239	≥140 veya 240-269	≥270	
Renal • Serum üresi g/L • Serum üre N g/dL • Kreatinin mg/dL • İdrar debisi L/24 saat	<0.5	0.5-0.74		< 6 <0.16ve <11.9 0.75-9.9	6-9.9 0.17-0.27 veya 12-15.9	10-19.9 0.28-0.55 veya ≥16 veya ≥10	≥20 ≥0.56
Pulmoner • PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (MV varlığında)		<150	≥ 150	CPAP, IPAP MV yok			
Hematolojik • Beyaz küre 10 ⁹ /L • Trombosit 10 ⁹ /L		<1	1.0-2.4 veya <50	2.5-49.9 ve ≥50.0	≥50.0		
Hepatik • Bilirubin mg/dL • Protrombin zamanı Standart zamandan sapma sn				< 0.19 ve ≥3	≥ 0.2 veya >3		

Yoğun bakım dışı hızlı SOFA (q SOFA) modeli: GKS 13 ve altı; sistolik kan basıncı 100 mmHg ve altı; solunum sayısının >22 / dk (her biri birer puan) iyi bir skorlama sistemidir. >2 puan sepsis tanısını desteklemektedir. SOFA ve LODS skorlarında her yerde temin edilemeyecek klinik ve laboratuvar parametreleri içerdiğinden; yoğun bakım dışında yüksek riskli hastaları belirtmede qSOFA'nın daha anlamlı olduğu görülmüştür. Yoğun bakımda ise SOFA skoru, qSOFA'dan daha değerli olduğu görülmüştür. qSOFA >2 olanlarda, qSOFA <2 olanlara göre mortalitenin 3-14 kat arttığı tespit edilmiştir. qSOFA'nın en geç enfeksiyon başlangıcından sonraki 24 saatte ölçülmesi, hastane içi mortaliteyi öngörme açısından başarısını artırmıştır (27,33).

Laktat seviyesi >2 mmol/L'nin üzerinde olan durumlarda qSOFA'yla beraber değerlendirildiğinde mortalite tahmininde anlamlı şekilde artış olduğu görülmüştür. Aynı analiz laktatın 3 ve 4 mmol/L olduğu durumlarda da yapılmış; ancak, hastane içi

ölüm oranlarında değişiklik saptanmadığından klinik olarak anlamlı görülmemiştir. Ancak laktat seviyesindeki yükselme, artık sepsisin organ disfonksiyonu kriterlerinden biri değil; yalnızca septik şok tanımı için kullanılacak parametredir (33,35).

2.1.5. Ciddi Sepsis

Sepsisle ilişkili olarak perfüzyon bozuklukları, organ fonksiyon bozukluğu veya sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanır. Sepsise bağlı hipotansiyon; SKB'ın 90 mmHg'den, OAB'ın 65 mmHg'den düşük olması veya diğer hipotansiyon nedenlerinin yokluğunda SKB'da ilk değerinden 40 mmHg daha fazla düşüş olmasıdır (28).

2016 yılında ESICM ve SCCM 'nin toplantısından sonra ciddi sepsis tanımı kafa karıştırıcı olması gibi nedenlerle terkedilmiştir (33).

2.1.6. Septik Şok

1991'de toplanan ve 2001'de yeniden ele alınan uzlaşma konferansı septik şoku: "enfeksiyonla ilişkili olan ve başka nedenlerle açıklanamayan bir kardiyovasküler sistem disfonksiyonudur" şeklinde tanımlanmıştır. Yeterli sıvı tedavisine rağmen, sepsise bağlı hipotansiyonun devam etmesi ve beraberinde perfüzyon bozukluğu (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) ve organ fonksiyon bozukluğunun bulunmasıdır (28). 2012 yılı uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyasında ağır sepsisi; hipotansiyon sıvı tedavisi ile düzeltilemiyorsa klinik tablo, septik şok; hastanın tansiyonunu sağlamak için bir saatten uzun vazopressör tedavi gereksinimi varsa refrakter septik şok olarak tanımlamışlardır (22).

Septik şok tanımı 2016 yılında toplanan ESICM ve SCCM uzlaşma konferansında tekrar gözden geçirildi ve septik şok "sepsisin altta yatan selüler, dolaşım ve metabolik anormalliklerin tek başına sepsise göre daha yüksek bir mortalite oranıyla birlikte olduğu alt grubudur" şeklinde tanımlandı. Yeni tanımlamaya göre hipovoleminin olmadığı durumlarda OAB'nin >65 mmHg olması için vazopressör desteği gerektiren ve laktat seviyesi >2 mmol/L olan hastalar için kullanılmıştır (33). Septik şok, hastane mortalitesini %40 'ın üzerine çıkardığı bildirilmiştir (27).

2.2. ETİYOLOJİ

Sepsis tablosu sırasıyla, en sık bakteriler, mantarlar, virüsler ve parazitlerle meydana gelmektedir (36). Sepsiste sorumlu mikroorganizma, %20-30 olguda, başvuru öncesindeki antibiyotik tedavisi veya düşük hassasiyetteki kan kültürleri nedeniyle tespit edilemeyebilir. Sepsis etkeni olarak 1979 ile 1987 yılları arasında gram negatif bakteriler ön planda iken, sonraki yıllarda gram pozitif bakteriler ön plana çıkmıştır. Sepsis nedeni olarak 2000 yılında bildirilen mikroorganizmalar arasında gram pozitif bakteriler %30-50, gram negatif bakteriler %25-30, polimikrobiyal enfeksiyonlar %25, çoklu ilaç dirençli bakteriler ve funguslar %25, virüs ve parazitler %2-4 oranındadır. Fungal nedenli sepsislerdeki artış 1979-2000 yılları arasında %207 olarak saptanmıştır (37,38).

Tablo 2.4. Sepsiste Rol Oynayan Mikroorganizmalar (38).

Hesaplanan sıklık
Gram pozitif bakteriler %30-50
Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus % 14-24
Metisilin dirençli Staphylococcus aureus %5-11
Diğer Staphylococcus türleri %1-3
Streptococcus pneumoniae %9-12
Diğer Streptococcus türleri %6-11
Enterococcus türleri %3-13
Anaerob bakteriler %1-2
Diğer gram pozitif bakteriler %1-5
Gram negatif bakteriler %25-30
Escherichia coli %9-27
Pseudomonas aeruginosa %8-15
Klebsiella pneumoniae %2-7
Diğer Enterobacter türleri %6-16
Haemophilus influenza %2-10
Anaeroplara %3-7
Diğer gram negatif bakteriler %3-12
Mantarlar
Candida albicans %1-3
Diğer candida türleri %1-2
Parazitler %1-3
Virüsler %2-4

Sepsiste bakteriler en yaygın patojenlerdir. Sepsise neden olan bakterinin türü, sepsisin hastane içi yada dışında gelişmiş olan bir enfeksiyona sekonder gelişmesine göre değişiklik gösterir (39).

Toplum kökenli enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsiste sıklıkla; *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* ve diğer bağırsak bakterileri rol oynar. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsiste az oranda etken olabilirler (40).

Hastane kökenli enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerde ise en sık etkenler; *S. aureus*, koagülaz negatif staphylococcus (KNS), *Enterococcus* türleri, *E. coli* ve diğer barsak bakterileri, *P. aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *C. albicans* ve diğer candidalardır. Anaerobların, nazokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır (31). YBÜ'de sepsis tanısı alanlarda miks enfeksiyonların insidansı YBÜ dışında sepsis tanısı alanlarınkine göre daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi vakalarında gram-pozitif enfeksiyonlar (D grubu streptokoklar) ve *E.coli* medikal vakalara göre daha sık görülmekte olduğu bildirilmiştir (41).

Hastane kaynaklı enfeksiyona bağlı gelişmiş sepsislerde, asıl belirleyici etmen, o hastanenin hatta o birimin florasıdır. Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane mikroçevresinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Böylelikle mikrofloradaki duyarlı bakteriler ortadan kaldırılırken, dirençli suşlar ortaya çıkmaktadır. Hastane mikroflorasındaki bu değişikliğin, sadece kullanılan antibiyotikler ve bunların kullanımının yaygınlığına değil, hastanenin tipi, yatan hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı servisleri arasında etken bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları arasında değişiklikler olması kaçınılmazdır. Bu nedenle her hastanenin kendi florasını ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını bilmesi ve bu durumun sürekli olarak izlenmesi gereklidir (42).

Sepsiste enfeksiyon odakları, üniteden üniteye değişmekle birlikte sıklıkla akciğerler, üriner sistem, kan dolaşım yolu ve abdomendir. 24 Avrupa ülkesinde 198 YBÜ' ni kapsayan toplam 3,147 hastada yapılan bir çalışmada, sepsisli olgularda en sık enfeksiyon odağı olarak %68 akciğerler, %22 batın, %20 kan ve %14 üriner sistem bulunmuştur (41).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 750.000 kişi sepsis nedeniyle izlenmekte, bunların %60'dan fazlasını 65 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğu bildirilmektedir (43). Sepsisin hastane ölümlerinin yaklaşık %25-60'ından sorumlu olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, sepsis tüm hastane yatışlarının %2'sini, YBÜ 'ne yatırılan hastaların da %10'unu oluşturmaktadır (36).

2006 yılında İngiltere'de yayınlanan bir çalışmada, YBÜ'lere kabul edilen hastaların %27'sini ağır sepsis tanımlı hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (43). Yapılan başka bir çalışmada ise hastaneye yatan tüm hastaların üçte birinin, YBÜ'ye kabul edilen hastaların yarısının sepsis tanısı aldığı ve bu hastaların yarıdan fazlasında ağır sepsis, dörtte birinde septik şok geliştiği bildirilmiştir (44).

2.3.1. İnsidans

ABD'inde sepsis insidansı, 1979 yılında 82/100.000 iken, 2000 yılında 240/100.000'de kişi olarak bildirilmiş olup, her yıl %7-8 oranında artış göstermektedir (37). Avrupa'da 8 ülkeden 28 YBÜ'de yapılan, 14.364 hastanın katıldığı bir çalışmada, ağır sepsis prevalansı %9-25 olarak bildirilmiştir (38). Yirmidört Avrupa ülkesinde 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur (41). Dünyada son 10 yılda sepsis insidansı, 437/ 100.000'de kişi olarak bildirilmiştir (45).

Türkiye için istatistikler sınırlı sayıda bulunmaktadır. Türkiye'de göğüs YBÜ'de yapılan bir çalışmada, bir yıllık dönemde 176 hastanın 119 (%68)'unda ağır sepsis saptanmıştır (46). Ülkemizde toplum kaynaklı sepsis insidansı konusunda yeterli veri olmamakla beraber, YBÜ'lerdeki hastane kaynaklı bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (48).

Sepsis insidansı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaşın üzerinde zirve yapmaktadır (48). Erkeklerde sepsis insidansı ve sepsis nedenli mortalite oranları kadınlara oranla daha fazladır. Bu farklılığın altında yatan hastalık, enfeksiyon odaklarının farklılığı ve seks hormonlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sepsise yatkınlığı artıran diğer faktörler; etnik köken (siyah erkekler daha yüksek riskli), eşlik eden hastalıklar, kanser, immün yetmezlik, kronik organ yetmezliği, alkol bağımlılığı ve genetik faktörler olarak tespit edilmiştir (37,43).

2.3.2. Mortalite

Sepsise bağlı mortalite tüm hastane mortalitesinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. ABD'inde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, koroner dışı YBÜ'lerde en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir. 1997-1998 yılları arasında 8 ülkede ve 28 YBÜ'de toplam 14,364 hastada yapılan bir çalışmada, mortalite, enfekte olmayan hastalarda %17 oranında iken, hastane enfeksiyonu olan hastalarda %54 olarak saptanmıştır (26). 2014 yılındaki PROCESS alışması sonuçlarına göre ABD'de sepsis mortalitesi %20 olarak bulunmuştur (49). Avrupa'da sepsis mortalitesi %45-55 arasında olduğu görülmüştür (50).

Sepsisde mortalite, sepsisten septik şoka ilerledikçe belirgin olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda mortalite hızları eski tanımlamaya göre: SIRS'da %6-27, sepsisde %20-36, ağır sepsisde %18-52, septik şokta %46-82 arasında değiştiği bildirilmiştir (51). Mortalitenin, gelişen organ yetmezliği sayısıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dört ve üzeri organ yetmezliği varlığında mortalite %80'e ulaşmaktadır (52). En sık ölüm ilk 6 ay içinde olur. Ancak sepsisten kurtulan hastalarda mortalite 1 yıla kadar uzayabilir. Sepsisten kurtulan hastalarda ayrıca yaşam kalitesinde kalıcı bir azalma meydana gelir (53, 54).

Türkiye' de sepsis insidansı ve mortalite hızı ile ilgili kapsamlı epidemiyolojik bir çalışma bulunamamıştır.

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Sepsis patogenezi karmaşık bir olaydır. Bakterilerin organizmaya yerleşmesi, konak defansı ile etkileşimi sonrası hastalık meydana gelir. Hastalığın ortaya çıkışını konağın immun sistemi ve bakteriyel virulans faktörleri belirler. Sepsis için risk faktörleri; konağa ve tedaviye ait faktörler olmak üzere gruplandırılabilir (Tablo 2.5) (55).

Tablo 2.5. Sepsis için risk faktörleri (55).

<p>1) Konağa ait faktörler</p> <p>a) Altta yatan öldürücü hastalık</p> <p>b) İleri yaş</p> <p>c) Siroz</p> <p>d) Diabetes mellitus</p> <p>e) Kronik böbrek hastalığı</p> <p>f) Granülositopeni</p> <p>g) Geniş travma ve yanıklar</p> <p>h) Kortikostreoid ve diğer immunosupressif tedavi</p> <p>i) Lokal enfeksiyonlar</p> <p>2) Tedaviye ait faktörler</p> <p>a) Yoğun bakım ünitesinde yatma</p> <p>b) İnvaziv damar içi kateter kullanımı</p> <p>c) Fazla miktarda parenteral mayi, kan veya kan ürünleri verilmesi</p> <p>d) Hemodiyaliz</p> <p>e) Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar</p> <p>i) Üriner kateter ve enstrümantasyon</p> <p>ii) Entübasyon</p> <p>iii) Endotrakeal tüp</p> <p>iv) Mekanik ventilatör</p> <p>3) Büyük cerrahi girişimler</p>
--

Sepsise neden olan mikroorganizmalar dolaşıma genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girerler. Bazen de enfeksiyon; damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endokardit, mikotik anevrizmalar, damar greftlerinden kaynaklanabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerin en sık odağını, solunum sistemi ve üriner sistem oluştururken, nazokomiyal sepsislerde en sık damar içi kateter ve üriner kateter odağı oluşturmaktadır. YBÜ' inde ise nazokomiyal pnömoniler ön plandadır (56).

Enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyonlara zemin hazırlar. Konak savunma mekanizmaları; anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve nonspesifik humoral defans

mekanizmalar olarak üç grupta toplanabilir. Mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli savunma sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokulara ilerlemesini engeller. Travma, yanık ve perkutan damar içi kateterler bu bariyeri bozar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması da vücut sekresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına ve bakteriyel proliferasyona neden olur (55).

Mikrobiyal faktörlere bakıldığında sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde bakteriyel virulans faktörleri de (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler) rol oynar. Bu hücre yapısı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederler. Sepsisteki patofizyolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasına neden olurlar (Tablo 2.6) (40, 57).

Bakterilerin sahip oldukları kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, protein A ve endotoksin in-vitro kompleman komponentlerini ve koagülasyon sistemlerini aktive eder (57, 58). Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında yer alan, lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir. Lipopolisakkarid yapısında yer alan lipid A yapısı, bütün gram negatif bakterilerde ortak olup, endotoksemiden sorumludur. Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları, mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilirler (59).

Tablo 2.6. Sepsis ve Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Bakteriye Yapılar (39).

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (Lipopolisakkarit, Lipid A)	Bütün gram negatif bakteriler	Escherichia coli sepsisi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteriler	
“Pore-forming” ekzotoksinler	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Escherichia coli Aeromonas spp.	α - hemolizin Streptolizin- O Escherichia coli hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin Streptokokal pirojenik ekzotoksin
Enzimler	Staphylococcus pyogenes Clostridium perfringens	Interlökin-1, α -konvertaz Fosfolipaz C

2.4.1. Enfeksiyona Karşı Normal Cevap

Bir enfeksiyona karşı konak cevabı, doğal immun hücreler özellikle makrofajlar, mikrobiyal bileşenleri tanıyıp onlara bağlandıkları zaman başlar. Bu değişik yollarla olabilir: Konak immun hücrelerinin yüzeylerinde bulunan kalıp tanımlayıcı reseptörler (Pattern Recognition Receptör, PRR), mikroorganizmaların patojen ilişkili moleküler kalıplarını (Patojen Associated Molecular Pattern, PAMP) tanıyıp onlara bağlanabilir (60). 3 tane PRR ailesi vardır: Toll benzeri reseptörler (Toll Like Receptor, TLR), nükleotid oligomerizasyon bölgesi (Nucleotid oligomerization Domein, NOD), retinoik asitle indüklenebilir gen 1 (retinoik asit inducible gen-1, RIG-1)'dir. Gram-pozitif bakterilerin peptidoglikanının, konak immun hücrelerdeki TLR-2'ye bağlanması, gram-negatif bakterilerin LPS'lerinin konak immun hücrelerdeki TLR-4'e ve/veya LPS bağlayan proteine (CD₁₄ kompleksi) bağlanması bu başlığa örnek olarak verilebilir (61).

TLR'lerin mikrobiyal yüzeylere bağlanması sonucu sitozolik nükleer faktör-kb (NF-kb) aktivasyonu aracılığıyla bir sinyal kaskadı başlar. Aktifleşen NF-kb sitoplazmadan çekirdeğe doğru hareket eder, transkripsiyon bölgelerine bağlanır ve

konak inflamatuvar cevabında rol alan büyük bir gen grubunun aktivasyonunu indükler. Bunlar arasında proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-1), kemokinler (Intracelluler Adhesion Molecule, ICAM-1;Vasculer Cell Adhesion Molecule, VCAM-1) ve nitrik oksit (NO) yer alır (62).

Polimorf çekirdekli lökositler (PMNL) aktifleşir ve vasküler endotele agregasyon ve marjinsasyonlarını sağlayan adhezyon moleküllerini eksprese ederler. Bu durum adherens moleküllerini eksprese eden endotel aracılığı ile kolaylaştırılır. Bu aşamadan sonra PMNL'ler travma alanına göç etmek için bir basamak zincirinden geçerler [Yuvarlanma, Yapışma, Diyapedez (sızma), Kemotaksi] (63). Enfeksiyon bölgesindeki PMNL'ler tarafından mediatörlerin salınımı lokal inflamasyonun: vazodilatasyon ve hiperemiye bağlı olarak sıcaklık ve eritem ve artmış mikrovasküler geçirgenliğe bağlı proteinden zengin ödemden sorumludur. Bu süreç, bakterilerce doku invazyonu sonrası tetiklenen ve aktifleşen makrofajlarca salınan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörler ile iyi bir şekilde düzenlenir (62, 64).

2.4.1.1. Proinflamatuvar Mediatörler

Önemli proinflamatuvar mediyatörler arasında TNF- α ve IL-1 yer alır ve bunlar önemli biyolojik etkilerde bulunur (Tablo 2.7). TNF- α harici sitokinler ve mediatörler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, trombosit aktive edici faktör, interferon ve eikozanoidler) diğer mediatörlerin seviyelerini artırırken (parakrin salgı); TNF α salınımı kendi kendine devam eder (otokrin salgı). TNF α 'nın septik şoklu hastalarda sepsisli hastalara göre kanda daha yüksek oranda bulunmuştur. Proinflamatuvar ortam daha çok PMNL ve makrofaj üretimine yol açar (65).

Tablo 2.7. Proinflamatuvar sitokinlerin biyolojik etkileri (66).

Ateş	Lökositoz
Hipotansiyon	Nötrofil degranülasyonu ve artırılmış antijen ekspresyonu (TNF)
Akut faz protein cevabı	Artmış endotelial geçirgenlik (TNF)
IL-6 ve IL-8'in indüksiyonu	Stres hormon cevabı
Koagülasyon aktivasyonu	Artmış glukoneogenez (TNF)
Fibrinolitik aktivasyon	Artmış lipoliz (TNF)

2.4.1.2. Anti-inflamatuar Mediatörler

TNF α ve IL-1 üretimini inhibe eden sitokinler, anti-inflamatuar sitokinler olarak bilinir. Bunlar, mononükleer hücreler ve monosit bağımlı T yardımcı hücreleri tarafından gerçekleştirilen sitokin üretimini inhibe ederek immun sistemi baskırlar. Ancak etkileri tamamen anti-inflamatuar olmayabilir. Örneğin IL-10 ve IL-6, B hücre fonksiyonlarını (proliferasyon, immunglobulin sekresyonu) artırır ve sitotoksik T hücrelerinin gelişimini artırır (Tablo 2.8) (67). Proinflamatuvar ve anti-inflamatuar mediatörler arası denge adherens, kemotaksi, işgalci bakterilerin fagositozu, bakteri öldürme ve hasarlı dokudaki artıkların fagositozu gibi inflamatuvar süreçleri düzenler. Eğer mediatörler birbirini dengelerse ve başlangıçta enfeksiyon hasarının üstesinden gelirse homeostaz tekrar sağlanır. Son sonuç doku tamiri ve iyileşme olur (68).

Tablo 2.8. Sepsiste rol alan mediyatörler (65, 67).

Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antiinflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- α Doku faktörü Prostonoidler Lökotrienler PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu Süperoksit TNF- α , IL-1		BPI, defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- α , TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin VCAM, ICAM, NO Doku faktörü		
Trombositler	Serotonin Prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı Kompleman aktivasyonu Bradikin	CRP, LBP	

INF: interferon PDGF: platelet kökenli büyüme faktörü BPI: Bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein
TGF: transformig büyüme faktörü LBP: lipopolisakkarit bağlayıcı protein

2.4.2. Sepsis Aşamasına Geçiş

Enfeksiyona karşı oluşan cevapta yer alan proinflamatuvar mediatörlerin salınımı lokal çevrenin sınırlarını aşıp daha yaygın bir cevaba yol açıyorsa sepsis meydana gelir. Genellikle lokalize kalan immun cevapların neden lokal çevre dışına yayılarak sepsise yol açtığı kesin değildir. Sebep multifaktöriyeldir ve invazyon yapan mikroorganizmaların veya toksik ürünlerinin direkt etkilerine, fazla miktarda proinflamatuvar mediatör salınımına ve kompleman aktivasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca bazı hastalar sepsis gelişimine genetik olarak yatkın olabilirler (68).

2.4.3. Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sistemi organizmanın patojenlerden temizlenmesine yardımcı olan bir protein kaskadıdır (69). Kompleman sistemi aktivasyonunun sepsiste önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. En dikkat çekici kanıt hayvan modellerinde kompleman kaskadının inhibisyonu sonucu inflamasyonun ve mortalitenin azalması gösterilmiştir. Kemirgenlerdeki sepsis modelinde bir kompleman parçası 5a reseptörü (C5aR) antagonisti mortalite, inflamasyon ve vasküler geçirgenliği azaltmıştır (70).

2.4.4. Sepsisin Sistemik Etkileri

İmmun cevap yaygınlaştığı zaman geniş çapta hücre hasarı olabilir; hücre hasarı da organ fonksiyon bozukluğuna zemin hazırlar. Hücre hasarının tam mekanizması anlaşılammıştır ancak otopsi raporlarında, geniş çapta endotelial ve parankimal hücre hasarı gösterilmiştir. Hücre hasarını açıklamaya yönelik mekanizmalar arasında: doku iskemisi, sitopatik hasar ve apoptoz yer alır (71).

2.4.4.1. Doku İskemisi

Değişen doku oksijen ihtiyacına göre oksijen kullanılabilirliğini ayarlayan, metabolik otheregölasyonda sepsiste düzensizlik oluşur. Ayrıca kapiller ve endotelial lezyonlar, sepsis sırasında sıklıkla gelişir. Bu lezyonlar doku oksijen değişimi için gerekli olan yüzey alanını azaltarak doku oksijenizasyonunu bozar ve doku iskemisi ve hücre hasarına neden olur (72).

Sepsiste doku iskemisine katkıda bulunan diğer bir faktör ise eritrositlerin sistemik mikrodolaşımında şekil değiştirebilme yeteneklerini kaybetmeleridir. Sepsiste

eritrositler mikrodolaşımda gezinmede zorluk çeker ve bu da kapiller kan akışında, doku oksijen akışında azalmaya neden olur (71, 73).

2.4.4.2. Sitopatik (Histotoksik) Hasar

Proinflamatuvar mediatörler ve/veya diğer inflamasyon ürünleri çeşitli mekanizmalarla sepsise bağlı mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. Bu mekanizmalar arasında respiratuvar enzim komplekslerinin direkt inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA kırılması yer alır. Ayrıca aşırı NO üretimi ve antioksidanların tükenmesi ile klinik sonuçların şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Bu yüzden sepsiste hücre hasarı ve ölümü oksijen varlığında bile oksijeni kullanamama durumu olan sitopatik anoksi ile açıklanabilir (74).

2.4.4.3. Apoptoz

Sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinler aktive makrofaj ve nötrofillerde apoptozu (programlı hücre ölümü) geciktirebilir dolayısıyla inflamatuvar cevap ve bu cevabın süresi artar ve çoklu organ yetmezliği gelişimi başlar. Sepsis ayrıca geniş çapta lenfosit ve dendritik hücre apoptozunu da uyarır ve bu durum immun cevap etkinliğinde değişmeye dolayısıyla mikroorganizmaların vücuttan temizlenmesinde azalmaya neden olur. İnsan ve hayvan sepsislerine ait otopsilerde, lenfositlerin apoptozu gözlenmiştir. Lenfosit apoptozunun derecesi ile septik sendromun şiddeti ve immunsupresyon derecesi de koreledir. Apoptoz ayrıca parankim, endotel ve epitelyum hücrelerinde de gözlenmiştir. Apoptoz inhibisyonunun, deneysel çalışmalarda hayvanı, organ disfonksiyonu ve ölümden koruduğu gösterilmiştir (75).

2.4.5. Sepsisin Organlara Etkileri

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatör salınımının eşlik ettiği hücresel hasar sıklıkla organ disfonksiyonuna ilerler. Çoklu organ disfonksiyonu sıktır.

2.4.5.1. Dolaşım

Sepsisteki dolaşım bozukluğunun en ağır örneği yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Bu durum olasılıkla, uygun oranda vazodilatasyonu uyararak doku oksijen ihtiyacına göre oksijen imkanı sağlayan metabolik otoregülasyonun

sağlanması için salınan vazoaaktif mediatörlerin istenmeyen bir etkisidir. Mediatörler arasında vazodilatatör olan ve endotel hücreleri tarafından üretilen prostosiklin ve NO yer alır. NO'nun septik şoktaki vazodilasyonda merkezi bir rol üstlendiğine inanılır, çünkü vasküler endotel ve düz kasın endotoksin inkübasyonu ile beraber NO sentaz indüklenebilir (76).

Sepsisteki vazodilatasyonun sürekliliğine katkıda bulunabilecek diğer bir faktör ise kompensatuar antidiüretik hormon (ADH) salınımının bozulmasıdır. Sepsis sırasındaki hipotansiyonun tek sebebi vazodilatasyon değildir. Hipotansiyon intravasküler sıvının redistribüsyonuna bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu durum hem artmış endotel geçirgenliğine hem de arter vasküler tonusunun azalması sonucu oluşan kapiller basınç artışına bağlıdır (77).

2.4.5.2. Akciğer

Sepsis sırasında pulmoner damar yapısındaki endotel hasarı kapiller kan akımını bozar ve mikrovasküler geçirgenliği artırır, bu durum da interstisyel ve alveoler pulmoner ödemle sonuçlanır. Akciğer kapiller dolaşımında nötrofillerin sıkışması alveolokapiller zar hasarını başlatır ve/veya artırır. Sonuçta pulmoner ödem oluşur ve ventilasyon/ perfüzyon eşitsizliği oluşarak hipoksemi meydana gelir. Böyle bir akciğer hasarı sepsiste ön plana çıkar ve akciğerin büyük mikrovasküler yüzey alanını yansıtır. Akut respiratuar distress sendromu da bu etkilerin klinik bir yansımasıdır (78).

2.4.6.3. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik dolaşımsal anormallikler, bağırsağın normal bariyer görevini baskılayabilir ve bunun sonucunda sistemik dolaşıma bakteri ve endotoksin translokasyonu (olasılıkla portal venden ziyade lenfatikler yoluyla) meydana gelebilir. Bu da septik cevabın artmasına yol açar (78). Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerinin temizlenmesinde karaciğerin retikuloendotelial sistemi savunmanın ilk basamağıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu enterik kaynaklı endotoksin ve bakteri ürünlerinin temizlenmesini engelleyebilir. Uygun lokal sitokin cevabı engellenir ve potansiyel zararlı bu ürünler sistemik dolaşıma direkt olarak yayılır (78).

2.4.5.4. Böbrek

Sepsise sıklıkla akut böbrek yetmezliği eşlik eder. Sepsis ve endotokseminin hangi mekanizmalarla akut böbrek yetmezliğine yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Hipoperfüzyona ve/veya hipoksemiye bağlı akut tübüler nekroz mekanizmalardan biridir (78). Ancak sistemik hipotansiyon, direkt renal vazokonstrüksiyon, sitokinlerin salınımı ve endotoksin ve bakteri hücre duvarlarında bulunan 3 aminoasitli kemotaktik bir peptid (FMLP) ile nötrofil aktivasyonu da renal hasara katkıda bulunabilir. Böbrek yetmezliği gelişen sepsis hastalarında mortalite artar. Bunun neden olduğu tam bilinmemektedir. Hemodiyaliz gerekli olduğunda lökosit diyaliz membranı etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediatörlerin salınımı nedenlerden biri olabilir. Biyo uyumlu membranların kullanımı, bu etkileşimleri önleyerek renal fonksiyonun düzelmesini hızlandırabilir ve sağ kalımı artırabilir (79).

Yoğun bakım hastalarında renal replasman tedavi modellerinden biri olan hemofiltrasyonun, sepsise bağlı akut böbrek yetmezliği patogenezinde rol oynayabildiği düşünülen nefrojenik toksinleri kandan uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Prospektif çok merkezli randomize çalışmalara göre septik şoklu yoğun bakım hastaları için diğer renal replasman tedavi çeşitleri yerine yüksek volümlü hemofiltrasyonun, standart volümlüye üstünlüğü gösterilemediğinden rutin kullanımı için yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (80).

2.4.5.5. Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi disfonksiyonu sepsisin ciddi bir komplikasyonudur. Septik hastalarında sıklıkla diğer organ yetmezliklerinden önce, santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları oluşur. Sepsis insidansında artışla birlikte; bilinç değişikliği sıklığı %9'lardan %71'lere yükselerek, mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. En sık SSS komplikasyonu ensefalopatidir. Ensefalopatinin patogenezi iyi tanımlanmamıştır. SSS disfonksiyonu metabolizmadaki değişikliklere ve inflamatuvar mediatörlere bağlı: endotel hücrelerinde, glial hücrelerde, nöronlarda ve kan beyin bariyerinde bozulma; intraselüler metabolizmada hasar ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon ve mikrovasküler yetersizlik fonksiyonel SSS değişikliklerinden önce başladığı, uyarılmış somatosensör potansiyeller aracılığıyla ölçülmüştür (81).

2.5. TANI

Sepsiste tanı, ayrıntılı öykü ve fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak konulur.

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastalardan alınan dikkatli öykü, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi sepsisin erken tanısında önemlidir. Hastalarda sepsise zemin hazırlayan faktörler (transplantasyon, kemoterapi, cerrahi girişim gibi) dikkatle sorgulanmalıdır. Hasta üzerinde takılı olan yapay cihazlar (port kateteri, protez, kalp pili vs) sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Tüm pansumanlar açılıp yara yerleri dikkatlice kontrol edilmelidir. Bakım hastalarında bası yerleri mutlaka dikkatlice muayene edilmelidir (82).

Sepsiste mevcut klinik semptom ve bulgular; sepsisin vital bulgular üzerine etkileri, doku perfüzyon bozuklukları ve organ yetmezlikleri, sepsis odağına bağlı klinik semptom ve bulgular olmak üzere üçe ayrılarak incelenebilir.

2.5.1.1. Vital Bulgular

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişmektedir. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi; bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immünesupresif hastalarda ateş görülmeden sepsis gelişebilir. Bu hastalarda hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, sepsis yönünden değerlendirilmelerini gerektirir (83).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi, sepsisi ilk düşündürmelidir (84). Taşikardi, sepsiste çok sıktır ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu; hacim eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için kompanzasyon mekanizmasıdır (83).

2.5.1.2. Doku Perfüzyon Bozuklukları ve Organ Yetmezliğine Bağlı Semptomlar

Sepsisin önemli komplikasyonlarından biri de organ yetmezlikleridir ve ortaya çıkan semptomların çoğunluğu organ yetmezlikleri sonucunda ortaya çıkar. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi ve SSS'idir (43).

Sepsis, en önemli etkilerini kardiyovasküler sistem üzerinde yapmaktadır. Sepsisin erken döneminde kardiyak debi artar. Periferik damar direnci azalır, kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır. Bu dönemi şok takip eder. Hastalarda hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir. Deri sıcaktır. Şokun uzamasıyla periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluk belirtileri ortaya çıkar. Anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur. Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm takip eder (83).

2.5.1.3. Enfeksiyon Odağına Bağlı Semptom ve Bulgular

Sepsiste enfeksiyon odakları sıklıkla akciğer, üriner sistem, abdomen, kan dolaşım yolu ve yumuşak dokudur. Akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon, konsolidasyon yada kavitasyon, klinik olarak ateş, yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne, yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya solunum sekresyonlarında veya aspirasyon ihtiyacında artış, fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması, gaz değişiminde kötüleşme [Parsiyel oksijen basıncı / inspire edilen havadaki fraksiyonel oksijen miktarı ($PaO_2 / FiO_2 \leq 240$)], oksijen ihtiyacında veya ventilasyon ihtiyacında artış, başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği pnömoniyi düşündürmelidir. Ateş, titreme, hipotansiyon, kateter çevresinde hiperemi, kan dolaşım yolu enfeksiyonunu; pürülan idrar, ateş, dizüri veya suprapubik hassasiyet üriner sistem enfeksiyonunu düşündürmelidir. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^\circ C$), bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya sarılık abdominal enfeksiyonu; ilgili bölgede lokalize ağrı yada hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışı yumuşak doku enfeksiyonunu akla getirmelidir (59).

Odağı belirlemek yönünden sistemik muayene en temel yol göstericidir. Bu inceleme sürecinde cerrahi ve diğer yaralar (dekübit) mutlaka gözden geçirilmeli, kateter giriş yeri ve ekstremiteler incelenmeli ve flebit, selülit gibi enfeksiyonlar saptanmalıdır.

2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri

Sepsiste, klinik evrelerine göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir.

2.5.2.1. Kan Sayımı ve Periferik Yayma

Periferik kan sayımında nötrofil hakimiyetinde lökositoz ve sola kayma saptanabilir. Lökosit sayısı $12,000/\text{mm}^3$ üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı $50-100,000/\text{mm}^3$ 'e kadar ulaşır. Özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği deposu yeterli olmayan hastalarda lökopeni görülür. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon ve Döhle cisimleri bakteriyemi için özgün kabul edilmemekte, fakat vakuolizasyon bakteriyeminin önemli işareti kabul edilmektedir (85).

Sepsiste eritrosit yapımı azalır, ancak enfeksiyon uzamaz ise bu anemiye neden olmaz. Bununla birlikte sepsiste serum demirinde azalma görülebilir. Lenfopenin, nötrofili gibi bakteriyemi belirleyicilerinden olabileceği belirtilmiştir. Bunun nedeninin lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca mediatörü olan TNF- α bağlayabilen çok sayıda reseptör olduğu ve TNF- α ile uyarım sonucu, lenfositlerin apoptoza uğradığı belirtilmiştir (85).

Sepsiste kan sayımında görülebilen değişikliklerden biri de trombositopenidir. Trombositopeni öncelikle DİK'i düşündürmelidir, ancak enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması ve immün yıkım unutulmamalıdır. Septik cevabın ilerlemesiyle birlikte trombositopeni daha da ağırlaşır ($<50\ 000$) ve bu duruma, PT-PTT ve trombin zamanında uzama, fibrinojende azalma ve fibrin yıkım ürünleri ile D-dimerde artış da eşlik ederse DİK açısından güçlü bir şüphe uyandırır. Periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin olduğu aktif hemoliz DİK tanısını güçlendirir. DİK hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram-negatif sepsislerde daha yaygın görülen bir klinik tablodur (57).

2.5.2.2. Serum Biyokimyası

Sepsiste böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Böbrek yetmezliğine bağlı üre, kreatinin yüksekliği saptanabilir. Karaciğer enzimlerinde kolestatik tarzda yükselme olabilir. Özellikle direk bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış görülür. Uzamış ağır hipotansiyonda iskemik hepatik nekroza bağlı olarak transaminazlar belirgin olarak yükselebilir (57).

Sepsiste artan insülin direnci, katekolamin, kortizol ve glukagon artışı sonucu gelişen glikojenolizis ve artmış glukoneogenezise bağlı hiperglisemi görülebilir (86). Hipogliseminin olması akla adrenal yetmezliği getirmelidir. Hipofizer hormonların pulsatil salınımı bozulur. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına, yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir (87).

2.5.2.3. Arteryal Kan Gazı

Sepsisin erken döneminde hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz, hipotansiyonun uzaması ve şok gelişmesi ile geç dönemde artmış anyon açıklı metabolik asidoz gelişir. Akut akciğer hasarına (AAH) bağlı hipoksi ($PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) görülebilir (84).

Sepsiste serum laktat düzeyleri artmış olabilir, yüksek laktat düzeyleri bozulmuş dolaşımı ve doku hipoksisini gösterebileceği gibi, artan glikolize bağlı artan pürivat düzeyi ile ve azalmış hepatik klirens nedeniyle de olabilir (88).

2.5.2.4. Enfeksiyon Belirteçleri

Sepsis kliniğinde klinik semptomlar ve basit laboratuvar tetkikleri, tanı ve prognozda yetersiz kalmakta iken, tedavi sürecini takipte de yeterli değildirler. Beyaz küre yerine; tanı, tedavi takibinde ve prognozu göstermede CRP ve PCT kullanılmaktadır. CRP özellikle; IL-6 olmak üzere TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin uyarısına bağlı olarak başlıca hepatositler tarafından sentezlenir. CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Sağlıklı genç erişkinlerde, CRP'nin normal plazma konsantrasyonu yaklaşık 0,8 mg/dL'dir (89). Enfeksiyon veya akut inflamasyon sırasında bu değerler 10.000 kat artabilir. Plazma CRP klirensi, sağlıklı insanlar ile hastalarda benzerdir ve sentez hızı plazma değerini belirleyen tek önemli

faktördür. Dolayısıyla CRP değerlerinin ölçümü akut faz cevabının yararlı objektif bir göstergesidir. Bununla birlikte ortalama yarı ömrünün uzun olması nedeniyle sepsis gibi oldukça dinamik klinik tabloların yakından izlenmesi ve prognoz tayininde yeterince yol gösterici olamamaktadır. CRP'nin konak savunmasına yardım için proinflatuar veya anti-inflatuar bir kapasitesi olabileceği düşünülmektedir. Sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığı %68-98, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur. Tek bir ölçümle sepsis tanısı konmasında CRP'nin güvenilir bir parametre olmadığı ve sepsis prognozu konusunda da yeterli bilgi vermediği sonucuna varılmıştır (90). Romatizmal hastalıklarda ve inflamatuar bağırsak hastalıklarında atak anında, pankreatit ve astımda hastalık şiddetini belirlemede, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gelişimini belirlemede, akut kardiyovasküler hastalıkta prognostik ve prediktif bir belirteç olarak kullanılmaktadır. CRP'nin avantajları; kullanım kolaylığı ve düşük maliyetidir. Dezavantajları ise sepsise spesifik olmaması ve diğer inflamatuar durumlarda da düzeyinin yükselebilmemesidir (91).

PCT, bakteriyel LPS uyarısı ile mononükleer hücrelerden ve TNF- α , IL-6 uyarısı ile karaciğer hücrelerinden sentezlendiği sanılmaktadır. PCT düzeyi ağır bakteriyel enfeksiyonlarda yükselirken, viral ve inflamatuar hastalıklarda düşük seviyelerde kalır. Sepsiste erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünülmektedir (92). Hasta grupları ve sınır değer farklılıklarından dolayı, yapılan çalışmalarda, sepsis tanısında PCT'nin duyarlılığı %65-97, özgüllüğü %48-94 arasında bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde PCT 0,5 ng/mL'den daha düşüktür (93). Ölçülen PCT değeri 0,5 ng/mL'nin üzerinde ise anormal durumları akla getirmelidir. Prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/mL arasında ise hafif derecede artmış, 2-5 ng/mL arasında ise orta derecede artmış, 5 ng/mL'yi geçen değerler ise çok yüksek olarak kabul edilir. Septik şok durumunda PCT değeri genellikle 10 ng/mL'nin üzerindedir. Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/mL'yi geçmez. Sepsis sırasında 2 ng/mL'nin üzerinde seyreden bu değerlerin 1000 ng/mL'ye yükselebildiği görülmüştür (93). CRP ve PCT kıyaslandığında, sepsisin ağırlığı ve prognozunu göstermekte PCT'nin daha başarılı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (32). Simon ve ark., yaptıkları metaanaliz sonucunda, hastaneye yatırılan hastalarda

bakteriyel enfeksiyonların tanısında PCT seviyesi ölçümünün, CRP ölçümüne kıyasla daha başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır (94).

Hiperlaktatemi, organ perfüzyonunun azalması ile anaerobik glikoliz sonucu oluşur. İnflamasyona bağlı katekolamin seviyelerinin artması da laktat seviyesini artırır. Hiperlaktatemi şüpheli enfeksiyonla acil servise başvuran hastalarda kısa dönem ölüm riskiyle ilişkisi olan ağır sepsisin bir göstergesi olabilir (95). Başta karaciğer yetmezliği, bikarbonatın renal atılımının bozulması, kronik hastalıklar, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi birçok nedenden dolayı doku perfüzyon bozukluğu dışında hiperlaktatemi olmaktadır (96).

Son yıllarda sepsisin erken tanısında; akut faz proteinleri, prohormonlar, hücre reseptörleri, insan lökosit antijenleri, miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör -1 gibi birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ancak bir çoğunun tanısız performansının kötü olması, ölçüm güçlüklerinin bulunması, pahalı olması gibi bir çok nedenden dolayı sepsis erken tanısında ve prognozunun belirlenmesinde spesifik ve sensitif yeni biyomarkerlar bulunması amacıyla çalışmalar devam etmektedir (97).

2.5.2.5. Mikrobiyolojik İnceleme

Sepsis tanısı konulduğunda en önemli adım, odağın ve etkenin gösterilmesidir. Bu açıdan alınan kültürlerin antibiyotik tedavisinden önce alınması, en temel uyarı olarak hatırlanmalıdır (98, 99). Ancak olguların yaklaşık %30'unda kültürde üreme olmadığı akılda tutulmalıdır. Bakteriyemi odağını saptamak amacı ile eş zamanlı olarak kateter, solunum yolları, üriner sistem ve varsa vücudun başka bir yerindeki lokal enfeksiyon odağından kültürler alınmalıdır (84).

Sepsis şüphesi olan her hastadan kan kültürü alınması şarttır. 15-30 dakika arayla alınan iki kan kültürü ya da aynı anda farklı venlerden alınan kan kültürü kullanılabilir. Endokardit olasılığı ya da nadir patojenler düşünülüyorsa 6-8 şişe alınması önerilmektedir (100). Her mililitre kan, etkeni saptama olasılığını %3 kadar artırmaktadır. Erişkinlerde şişe başına 10 ml kan alınması önerilir. Tek bir şişeden cilt florası olmayan bir üreme varlığı anlamlı kabul edilirken, cilt florasının (koagülaz negatif staphylococcus, difteroid çomak, viridans grubu streptococcus, bacillus türleri) tek kan kültüründe üremesi kontaminasyon olarak yorumlanmaktadır.

Unutulmamalıdır ki, her kan kültürü üreme sonucu hasta başında ve hastaya özel olarak yorumlanarak kesin karar verilmelidir (99, 100).

Kateter varlığında kan kültürü, kateter ve periferden eş zamanlı olarak alınarak laboratuvara gönderilmelidir. Üremeyi sinyal ile izleyen kan kültürü sistemlerinde, eş zamanlı alınan perifer ve kateter kan kültürlerinde, eğer kateterden alınan kan kültürü 2 saat ya da daha erken bir saatte sinyal veriyorsa, kateter kaynaklı enfeksiyonu saptamak yönünden son derece faydalı bulunmuştur. Santral venöz kateter dışında diğer damar içi kateterler hatta periferik venöz kateterler de zaman zaman enfeksiyon odağı olabilirler ve özellikle YBÜ hastalarında dikkatle izlenmeleri gerekir (101).

Solunum yolu enfeksiyonlarında tanı için, hasta balgam verebiliyorsa balgamdan, mekanik ventilasyon (MV) altında ise endotrakeal tüpten endotrakeal aspirat kültürü alınması önemlidir. Sepsis hastasında alınan örnekler, öncelikle doğrudan mikroskopide gram boyama ile incelenmelidir. Suçlanan mikroorganizmanın gösterilmesinde endotrakeal aspirattan yapılan gram boyama yararlı olabilir (94).

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Enfeksiyon kaynağını teyit etmek için görüntüleme işlemleri yapılabilir. Akciğer grafisi tüm hastalara önerilir. Özellikle apselerin saptanmasında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi genellikle gereklidir. Enfeksiyonun kesin odağının tesbitinde nükleer tıp yöntemlerinden de yararlanılabilmektedir (57).

2.6. PROGNOZ

Yoğun bakım alanında ve tedavi seçeneklerinde görülen yeni gelişmelere rağmen, sepsis ve septik şokta mortalite halen yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı %20-80 arasında bildirilmektedir (56,59). Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Ölüm oranı gram negatif bakteriyel sepsislerde %45-50 (102), gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 (27) ve anaerob sepsislerde ise %15-30'dur (103).

Sepsiste şok, DIK, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı %70-90 arasında değişmektedir (104). Ayrıca mortalite oranları immün yetmezlik durumunda, altta yatan hastalığı olan, yoğun bakım ihtiyacı

gereken ve çoklu organ yetmezliği olanlarda ve ileri yaştaki hastalarda artmaktadır (36,37).

2.7. TEDAVİ

Sepsis veya septik řok dűřünűlen hastalar, hemodinamik durum ve enfeksiyonun hızlı kontrol edilebileceđi, organ yetmezliklerinin, nűro-endokrin ve homeostatik yanıtların desteklenebileceđi, yakın takibin yapılabileceđi YBű'lerde izlenmelidir. Sepsisin ilk 6 saati erken dűnem sepsis olarak tanımlanır. Bu dűnemde yapılacak uygun tedavi, mortalite hızını azaltacaktır. Bařarılı ilk destek tedavisi sonrası en kısa sűrede kaynak kontrol ۆnlemleri yerine getirilmelidir. Enfeksiyon odađının ۆzgűn anatomik yeri műmkűn olan en hızlı řekilde, tercihen sepsis tanısından sonra ilk 6 saat içinde belirlenmeli ve kontrol altına alınmalıdır (Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.).

2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi (105).

Yařlı hastalarda enfeksiyon semptomlarının yetersizliđi nedeniyle genellikle kaynađı belirlemek zordur. Ađır sepsis ve septik řok tanısı konulur konulmaz, ilk 1 saat içinde intravenűz antibiyotik tedavisi bařlanmalıdır. Seçilecek ampirik antimikrobiyal tedavi, olası mikrobiyal ajanları kapsayacak řekilde geniř spektrumlu ve tahmini enfeksiyon odađına penetre olabilecek ۆzellikte bir veya daha fazla ilacı içermelidir. Ampirik tedavide enfeksiyonun řiddeti, geliřtiđi yer (toplum kűkenli veya nozokomiyal), birincil enfeksiyon odađı, hasta ile ilgili altta yatan hastalık, ۆnceki antibiyotik kullanımı, çoklu ilaç dirençli bakteri kolonizasyonu riski gibi faktűrler gűz ۆnűnde bulundurulmalıdır.

Ayrıca nűtopenik ve imműnsupresif hastalarda potansiyel patojenlerin geniř spektrumlu olduđu akılda tutulmalıdır. Nűtopenik hastalarda ve Pseudomonas enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi seçilmelidir. Kandidemi için risk faktűrű tařıyanlarda da bařlangıçta antifungal tedavi seçilecek antibiyotikler arasında olmalıdır.

Hastalardan alınan kültürlerin sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine devam edilmeli, kültür sonuçları çıktığında mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik değişikliği ve de-eskalasyon yapılmalıdır. Etkinlik, direnç gelişimi ve toksisiteyi önleme ve maliyeti azaltmak amacıyla antibiyotik rejimi günlük olarak değerlendirilmelidir.

Enfeksiyon odağı belirlenemeyen hastalarda, muhtemel odak, akciğerler ya da üriner sistemdir. Bununla birlikte enfeksiyon odağı aşkar olmayan hastalarda endokardit, septik artrit, osteomyelit, karın içi sebepler araştırılmalıdır. Acil kaynak kontrolü gerektiren nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, kolanjit, intestinal enfarkt süratle araştırılmalı, tanınmalı ya da dışlanmalıdır. Apsesi olan ya da içi boş organlarda obstrüksiyon neticesinde oluşan enfeksiyonu olan hastalarda uygun olan girişimsel müdahaleler yapılmalı, hastane kökenli sepsislerde tüm damar içi kateterler değiştirilmelidir. Genellikle odak kontrolü için cerrahiden ziyade, girişimsel veya endoskopik işlemler tercih edilmelidir.

2.7.2. Destek Tedavisi

Sepsiste, destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Sepsiste destek tedavisi; başlangıç destek tedavisi, kan şekeri kontrolü, kortikosteroid tedavisi, solunum ve renal yetmezlik tedavisi, hematolojik yetmezlik tedavisi olarak incelenebilir.

2.7.2.1. Başlangıç Destek Tedavisi

Sepsiste sıvı monitörizasyonunun amacı; aşırı sıvı yüklenmesini, yetersiz sıvı verilmesini önlemek, kardiyak debiyi en uygun düzeyde tutmak, dolayısıyla dokuların oksijenizasyon ihtiyacını gidermektir. Hipotansiyon veya serum laktat düzeyi >4 mmol/L olan hastalarda mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için derhal sıvı desteğine başlamalı, YBÜ'ye yatış için gecikilmemelidir. Sepsiste başlangıç resüsitasyonunda ilk 3 saat hedefleri; laktat düzeyinin ölçülmesi, antibiyotik başlanmadan önce kan kültürlerinin alınması, geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, laktat ≥ 4 mmol/L, hipotansiyon varlığında 30 ml/kg sıvı verilmesidir. Sepsiste ilk 6 saat hedefleri; başlangıç sıvı tedavisine rağmen OKB 65 mm/Hg ve üzeri sağlanamazsa vazopresör başlanması; başlangıç sıvı tedavisine rağmen OKB 65

mmHg ve üzerine ulaşamadıysa ya da laktat ≥ 4 mmol/L ise, santral venöz basınç (SVB) ve santral venöz oksijen saturasyonunun (ScvO₂) ölçülmesi; başlangıçta laktat seviyesi yüksek ise laktat seviyesinin tekrar ölçülmesidir. Hedef; SVB ≥ 8 mmHg, ScvO₂ $> 70\%$, OAB ≥ 65 mmHg, idrar çıkışı $\geq 0,5$ mL/kg/saat olarak tutulmaya çalışılması, laktat düzeyini normalize etmektir (106).

Septik şok tablosunda olan hastalara, sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi ve vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için fonksiyonel hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır. Fonksiyonel hemodinamik monitorizasyonun detaylarından aşağıda bahsedilecektir. Venöz dönüşün artması (ön yük) bir noktaya kadar atım hacmini artırmaktadır. Aslında sıvı yüklemesine cevabın değerlendirilmesi için altın standart, bolus tarzında verilen sıvıyla kardiyak debide artışın saptanmasıdır (107).

Akciğer ödemi oluşmaması için SVB takip edilmelidir. Akciğer ödemi pulmoner yatakta hidrostatik basınç >18 mmHg olduktan sonra başlar. Şok tiplerinin bir çoğunda hızlı sıvı yüklemesi kardiyak fonksiyonları ve sistemik oksijen sunumunu artırarak doku perfüzyonunu düzeltir ve anaerobik metabolizmayı durdurur. Hipotansif septik hastaların %50'sinde sadece sıvı replasmanı ile hemodinamik bozukluk düzeltilebilir (108).

Sıvı resüsitasyonunda; sıvı seçiminin önemli olmadığı şimdiye kadar düşünülürken, 2012 sepsis kılavuzunda; ağır sepsis ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda kristaloid kullanılması önerilmekte, HES kullanımı önerilmemektedir. Ancak fazla miktarda kristaloid ihtiyacı varsa albümin önerilmektedir (106).

Doku hipoperfüzyonuna neden olduğu düşünülen hipotansiyon durumunda sıvı resüsitasyonunda minimum 30 mL/kg kristaloid (bir kısmı albümin olabilir) verilir. Septik hastalarda taşikardi nedeni multifaktöriyel olmasına rağmen, sıvı resüsitasyonu ile artmış nabız hızında azalma intravasküler dolumun düzelmesinde yararlı bir göstergedir. Hemodinamik düzelme devam ettikçe (kan basıncı, kalp hızı, idrar çıkışı) sıvı tedavisine devam edilmelidir. Hemodinamik iyileşme olmaksızın kardiyak dolum basıncında artış olursa sıvı verme hızı azaltılmalıdır (109).

Miks venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) pulmoner arterden, ScvO₂ santral ven kateterizasyonu ile superior vena kava veya sağ atriumdan alınan kanın oksijen

saturasyonudur. SvO₂ veya ScvO₂ azalması oksijen sunumunun yetersiz olduğunu gösterirken, normal olması doku oksijenizasyonunun yeterli olduğu anlamına gelmez. Artmış laktat düzeyi ile birlikte normal veya artmış ScvO₂ dokuların oksijen alımında veya kullanımında bozukluk olduğunun göstergesi olabilir. Septik hastalarda SvO₂ düzeyinin %65, ScvO₂ düzeyinin %70 üzerinde tutulması önerilmektedir. Bu hedef, sıvı resüsitasyonu oksijen, inotrop ajanlar ve gerekirse kan transfüzyonu ile sağlanmalıdır (106).

Yapılan çalışmalarda ScvO₂ optimizasyonun, mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Sepsiste, verilen sıvı tedavisine rağmen hedef arteriyel basınç sağlanamıyorsa, vazopressör ilaçlar başlanmalıdır. Vazopressör gereken hastalara mümkün olan en kısa zamanda intraarteriyel kateter yerleştirilmelidir. Septik şokta yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yeterli perfüzyon basıncının sağlanamadığı durumlarda vazopressör tedavisi uygulanmalıdır (111). OAB'ı 65 mmHg'nın altında ise yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için vazopressör olarak norepinefrin kullanılmalıdır (112). Norepinefrin OAB'ı vazokonstrüktif etkisi ile artırırken, dopamin ile karşılaştırıldığında kalp hızı ve atım hacmi üzerinde çok az etki eder. Norepinefrin septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede dopaminden daha etkilidir. Dopamin, sistolik fonksiyonu yeterli olmayan hastalarda perfüzyon basıncını düzeltmede daha etkili olabilir ancak, norepinefrine göre daha fazla taşikardi ve aritmi yapıcı etkisi mevcuttur (113). Tüm bu nedenlerden dolayı norepinefrin, 2012 sepsis kılavuzunda septik şokta vazopressör olarak ilk seçenek olarak önerilmiştir. Norepinefrinle doku perfüzyonunu sağlayacak yeterli kan basıncı düzeyine ulaşamadığında tedaviye epinefrin eklenmesi önerilmiştir. Dopamin ise sadece taşiaritmi riski düşük veya rölatif bradikardisi olan seçilmiş hasta gruplarında önerilmektedir. Doku perfüzyonu yetersiz olan ağır sepsis hastalarında, eğer OAB ve sol ventrikül dolum basınçları yeterli iken kardiyak debi değeri düşükse, dobutamin çoğu zaman diğer vazopressörlerle birlikte kullanılmaktadır. Kan basıncı kontrol altına alınmadan kullanılırsa hipotansiyonu derinleştirebilir. Dobutamin dozu, ölçülebiliyorsa kardiyak debi veya indirek göstergesi olan SvO₂, ScvO₂ değerlerine göre titre edilmelidir. Eğer kardiyak debi ölçülemezse, inotrop/vazopressör kombinasyonu önerilir (105). Diğer vazopressörlere yanıt alınamayan durumlarda vazopressin kurtarıcı tedavide önerilmektedir. >0,03-0,04 ünite/dk dozunda kullanımı

gerekmekte olup, düşük doz kullanımı önerilmez. Fenilefrin ise, noradrenaline bağlı ciddi aritmi, yüksek debi, düşük kan basıncı varlığında, düşük doz vazopressin ile OAB'da yükselme olmadığı durumlarda kurtarma tedavisinde kullanılmaktadır (111).

2.7.2.2. Beslenme

Beslenme desteğinin yoğun bakım hastalarında klinik sonuçları iyileştirdiği konusunda fikir birliği vardır. Ancak septik hastalarda beslenme desteğinin önemli sonuçları iyileştirip iyileştirmediği (mekanik ventilasyon süresi, hastanede kalma süresi, mortalite gibi) ve ne zaman beslenme desteği başlamak gerektiği kesin değildir. 2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre ağır sepsis /septik şok tanısı konduktan sonraki 48 saat içinde hasta tolere ediyorsa oral veya gerekirse enteral beslenme sağlanmalıdır. İlk hafta tam kalorik beslenmeden kaçınılmalı düşük doz (günlük 500 kalori) beslenme tercih edilmelidir (106).

2.7.2.3. Kan şekeri Kontrolü

Kritik hastalarda daha önceden diyabet tanısı olmasa bile, insülin duyarlı dokularda glukoz alımı azalır, endojen glukoz yapımı artar ve hiperglisemi gelişebilir (114). Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda hafif hipergliseminin bile kalp ve beyinde iskemi-reperfüzyon hasarını arttırdığı kanıtlanmıştır. Ayrıca hipergliseminin proinflamatuvar özelliği mevcuttur. Bakteriyel savunmayı ve fagositozu bozarak enfeksiyon riskini artırır. Kritik hastalarda hiperglisemi; hastanede kalış süresinde, organ yetmezliği ve enfeksiyon gelişme riskinde ve daha önemlisi mortalitede artış ile ilişkilidir (115).

Kan şekeri düzeyindeki ani artış ve düşüşün kritik hastalardaki etkileri düşünüldüğünde kan şekeri düzeyine ne zaman müdahale edileceği önemli bir sorudur. Cerrahi ve medikal yoğun bakım hastaları üzerinde yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi ciddi düşürmediği (116) ve NICE-SUGAR çalışmasında mortaliteyi arttığı saptanmıştır (117). Birçok medikal organizasyonun dahil olduğu uzlaşıda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hipoglisemi riski ve sonuçları göz önüne alınarak kan şekere müdahalede üst sınır 180 mg/dL olarak belirlenmiştir (118). Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda kan şekeri müdahale değeri 150 mg/dL'den 180 mg/dL değerine yükseltilmiştir (106).

YBÜ hastalarında glisemi kontrol için evrensel olarak kabul edilmiş insülin rejimi yoktur. Ancak uzamış hipoglisemiden korunmak için insülin infüzyonları ve aralıklı olarak kısa etkili insülinler tipik olarak kullanılır (118).

2.7.2.4. Kortikosteroid Tedavisi

Stres durumunda normal adrenal cevabın, kortizol seviyesini 18-20 µg/dL'nin üzerine çıkartması beklenmektedir. Sepsis hastalarında, herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol düzeyinin <10 µg/dL olması veya 10-34 µg/dL arasında olan hastalarda, kortikotropin uyarı testine <9 µg/dL olacak şekilde yanıt olması adrenal yetmezlik tanısını desteklemektedir (119).

Erken hedefe yönelik tedavide OAB'ı 65 mmHg ve üstünde tutmak doku perfüzyonunun sağlanması açısından önemlidir. Septik şokta yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmelidir. 2012 sepsis kılavuzunda steroid dozu 200 mg IV hidrokortizon olarak belirtilmiştir. Bu düşük doz steroid tedavisinin infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir, çünkü birçok randomize çalışmada bolus uygulamaların belirgin hiperglisemi ve hipernatremiye neden olduğu gösterilmiştir (106). Yaşlı septik hastalarda yüksek doz glukokortikoid kullanımı, immünsüpresyona, glukoz regülasyonunun bozulmasına ve miyonöropatiye neden olabilir.

Tedavi süresinin vazopressör ihtiyacı ile belirlenmesi, vazopressör desteği kesilen hastalarda steroid tedavisinin azaltılarak sonlandırılması önerilmiştir. Şok tablosu yok iken sepsisi tedavi etmek için kortikosteroid kullanılması veya şoktaki hastalarda >300 mg/gün gibi yüksek doz steroid tedavisi kesinlikle önerilmemektedir. Yaşlı septik hastalarda yüksek doz glukokortikoid kullanımı, immünsüpresyona, glukoz regülasyonunun bozulmasına ve miyonöropatiye neden olabilir (119).

2.7.2.5. Oksijenizasyon ve Solunum Destek Tedavisi

Sepsiste akciğerlerin kompliyansının azalması, hava yolu direncinin artması ve solunum kas fonksiyonunun bozulması ile dakika ventilasyonunda belirgin artış olur. Sepsisteki akciğer patolojilerinin en ağır olanı ARDS'dir. Sepsiste, solunum hızında belirgin artışla birlikte yardımcı solunum kaslarının kullanılması, arteriyel kan

gazında normal oksijen seviyelerine rağmen solunum yetmezliğinin önemli bir bulgusudur. Bu belirtiler dikkate alınarak, zamanında yapılan entübasyon ve mekanik ventilasyon ile solunum iş yükü azaltılır. Sepsis hastaları bilinç bozukluğu nedeniyle hava yolunu koruyamayacaksa, arteriyel kan gazları iyi olmasına rağmen endotrakeal entübasyon düşünülmelidir (120).

Hafif-orta derecede hipoksemik hastaların bir kısmında (hemodinamik olarak dengede, hava yolunu koruyabilen, tedaviye hızlıca cevap verebileceği düşünülen hastalarda), Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) kullanılabilir. ARDS'li hastalarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri kullanılmalıdır. Doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ARDS'li hastalarda konservatif sıvı stratejisi kullanılmalıdır (105).

2.7.2.6. Böbrek Yetmezliği Tedavisi

Akut böbrek yetmezliği (ABY), sepsiste sık olarak gözlenebilen ve kötü prognozla ilişkili bir komplikasyondur. ABY olan septik hastalarda mortalite (%74), ABY olmayan septik hastalara göre (%45) anlamlı fazla olarak bildirilmiştir (112). Uygun sıvı desteğinin yapılmasının ABY'nin önlenmesi açısından önemi gösterilememiştir. ABY'de aldığı-çıkardığı izlemine göre hidrasyonun düzenlenmesi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması önemli noktalardır. Aminoglikozid antibiyotikler, radyokontrast maddeler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin-reseptör blokörleri ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır (103).

Sepsis ilişkili ABY'de renal replasman tedavisi ihtiyacı %58-70 arasındadır (121, 122). Konvansiyonel diyaliz ile düşük akımlı sürekli diyaliz tedavilerinin mortaliteye etki açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur (123). ABY'inde, hemodinamik instabilite yoksa SVVHD (Sürekli veno-venöz hemodiafiltrasyon) ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkinlikte kabul edilmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda SVVHD, sıvı dengesinin sağlanmasında avantaj sağlar. Kan gazında pH 7.15'in üzerinde ise, hipoperfüzyona bağlı laktik asidozun tedavisinde hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak amacıyla bikarbonat tedavisi önerilmemektedir (106).

2.7.2.7. Hematolojik Yetmezlik Tedavisi ve Kan Ürünü Kullanımı

Sepsiste kanama veya planlı invaziv girişimler dışında laboratuvar anormalliğini düzeltmek için rutin taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir. Dissemine intravasküler koagülasyon tedavisi amacıyla antitrombin kullanılmamalıdır. Sepsiste eritrosit süspansiyonu hemoglobin değeri 7 g/dL altına düştüğünde hedef 7-9 g/dL olmak üzere verilmelidir. Özel durumlarda (miyokard iskemisi, ciddi hipoksemi, akut hemoraji, siyanotik kalp hastalığı, laktik asidoz vb) daha yüksek hedefler seçilebilir. Sepsis ile ilişkili aneminin tedavisinde eritropoetin önerilmemektedir. Sepsiste trombosit infüzyonu, kanama durumuna bakmaksızın trombosit sayısı $<5.000/mm^3$ ise veya trombosit sayısı $5.000-30.000/mm^3$ ve ciddi kanama riski varsa verilmesi önerilmektedir. Cerrahi veya invaziv işlemler için trombosit sayısı $>50.000/mm^3$ tutulması önerilmektedir (105).

2.7.2.8. Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Septik hastalar ilaçla günlük venöz tromboemboli profilaksisi almalıdır. Bu profilaksi düşük molekül ağırlıklı heparinle subkutan yapılmalıdır. Eğer kreatinin klirensi <30 mL/dk ise deltaparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinin renal metabolizması az olan başka bir formu veya standart heparin kullanılmalıdır. Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan septik hastalara (ör: trombositopeni, ağır koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda geçirilmiş intraserebral kanama) ilaçla profilaksi verilmemelidir. Ancak kontrendike değilse, mekanik profilaktik tedavi verilmelidir (aralıklı kompresyon cihazları veya dereceli kompresyon çorapları). Kanama riski azaldığı zaman ilaç profilaksisine hemen başlanmalıdır (106).

2.7.2.9. Stres Ülser Profilaksisi

2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre; kanama açısından risk faktörü olan ağır sepsis ve septik şok hastalarına H_2 reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü ile peptik ülser profilaksisi yapılmalıdır. Profilaksi mümkünse proton pompa inhibitörleri ile yapılmalıdır. Kanama açısından risk faktörü olmayanlar profilaksi almamalıdır (106).

2.8. FONKSİYONEL HEMODİNAMİK MONİTORİZASYON

Yoğun bakımda yatan ve/veya major cerrahi geçiren hastalarda kardiyovasküler sistem monitörizasyonu gerek hemodinamik statünün anlık olarak belirlenmesi, gerekse uygulanan tedavi yöntemlerine alınan cevabın değerlendirilmesi amacıyla çoğunluğu invaziv olan birçok yöntemin bir arada kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Kritik hastada hemodinamik monitörizasyonda temel amaç yeterli ve güvenli doku oksijenasyonunun temel bileşenlerinden olan kan akımının monitörize edilmesidir. Kardiyak output (CO) tayini bu anlamda hemodinamik monitörizasyonda esas araştırılan parametre olup kalp atım hızı, arteryel kan basıncı (AKB), santral venöz basınç (SVB), pulmoner arter tıkanma basıncı (PATB) gibi parametreler hep yeterli kardiyak outputun yani yeterli kan akımının mevcudiyetini sorgulamak ve gözlemek amacıyla kullanılan parametrelerdir.

Kardiyak outputun yetersiz olduğunun saptanması şu önemli soruyu beraberinde getirmektedir. Yetersiz kardiyak output intravasküler volüm eksikliğinden mi yoksa kasılma zaafından veya afterload artışından mı kaynaklanmaktadır? Bu sorunun yanıtı, sıvı veya vazoaaktif ajan seçenekleri arasından düşük kardiyak output durumunda seçilecek tedaviyi belirleyecektir.

Böyle bir tabloda ilk aşama bolus sıvı uygulaması ile kardiyak outputta oluşan değişiklikleri gözlemek olabilir. Bu durum preload'un SVB veya PATB gibi bir parametre ile saptanması, belli bir eşik değerin altında ise sıvı uygulanması ve bu uygulamanın kardiyak output üzerinde yarattığı etkinin saptanması şeklinde yapılabilir. Klinik pratikte çoklukla böyle uygulanmakla birlikte bu yönteme ait birkaç sorun bulunmaktadır. İlk sorun, gerçek anlamda preload'u gösteren parametreler konusunda bir görüş birliği yoktur. Gerek SVB gerek PATB'nin preload'u gösterme konusunda tam anlamıyla gerçeği yansıttığı söylenemez. Gerek yapay solunumun yarattığı thoraks içi basınç değişiklikleri gerekse sol ventrikülün kompliyansına ait sorunlar PATB değerlerinin gerçek anlamda preload göstergesi olma yeteneğini gölge düşürmektedir. İkinci sorun olarak ise bu parametrelere ait sağlıklı bir eşik değerinin saptanamaması ve bunun altındaki durumlarda sıvı tedavisinin yararlı olacağına gösterilememesi belirtilebilir. Dolayısıyla hangi hastalarda düşük kardiyak output sorununun bolus sıvı tedavisiyle çözülebileceğini öngörmeyi sağlayan objektif parametrelere veya testlere ihtiyaç vardır.

2.8.1. Yatan Hastada Preload Tayini

Kardiyak fizyolojideki temel bilgilerimiz kardiyak outputun oluşturulmasında ventrikülün sistolojik kasılma gücü ve yeteneğinin yanı sıra preload ve afterload'un optimal sınırlarda olmasının da eşit derecede önemli olduğunu hatırlatmaktadır. Kritik hastada kardiyak output izlerken bu üç bileşenin (kasılma gücü, preload, afterload) ortak ürünü olan bir sonucu izlediğimizi bilmemiz gerekir. Bu üçlünün herhangi birinde ortaya çıkacak sapma, kardiyak output'un düşmesine ve diğer koşullar normal olmasına rağmen doku oksijenerasyonunun tehlikeye düşmesine yol açacaktır. Özellikle preload tayini burada bir adım öne çıkmaktadır. Bunun nedeni, preload artırımını ile sağlanan kardiyak output artışının kalbin oksijen sunum ve tüketim dengesini en az olumsuz etkileyen manevra olduğunun bilinmesidir.

Frank - Starling yasasından da bilindiği üzere (şekil - 1) eğrinin dik kolunda yani sıvı açığı bulunan hasta grubunda uygulanacak sıvı tedavisi, atım hacminin (dolayısıyla kardiyak output) aynı oranda artışıyla sonuçlanır. Ancak farklı hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların sadece %50'si sıvıya yanıt verir (124). Sıvı verilmesi önceden varolan bir kalp yetmezliğini kötüleştirerek veya ARDS nedeniyle mekanik ventilatördeki hastada gaz değişimini bozarak gereksiz hatta zararlı olabilir (125). Preload'un uygun şekilde saptanması bu sorunun çözümünde bir ilk adımdır. Hastaların sıvı yanıtını tahmin etmek için kullanılan parametrelerin elde edilmesinde genellikle invaziv katater yerleştirilmesi ve monitorizasyonu gerekmektedir. İdeal olarak, hemodinamik parametreleri sağlayan teknolojinin noninvaziv, doğru, güvenilir, kesin sonuç veren ve devamlı olması gerekir. Ancak kullanılan hiçbir yöntem bu kriterlerin tamamını aynı anda karşılamamaktadır. İdeal yöntemi bulma çalışmaları halen devam etmektedir.

Sıvı durumu değerlendirmesinde kullanılan parametreler 2 ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar statik ve dinamik parametrelerdir.

2.8.1.1. Statik Parametreler

Teorik olarak preload terimi kontraksiyon öncesi miyokard kas lifi uzunluğu olarak tanımlanabilse de klinik olarak ise üzerinde anlaşılmiş kesin bir tanım bulmak zordur. Pratikte ilgili ventrikül için preload o ventrikülün diyastol sonu boyutları

(diyastol sonu çap, yüzey, hacim) veya diyastol sonunda gerçekleşen dolun koşulları (transmural basınç) olarak alınabilir. Diyastol sonu ventrikül boyutlarının tayini transtorasik veya transözofagial ekokardiyografik tetkikle mümkündür. Bunun için en sık başvuru yöntem sol ventrikül enddiyastolik alanının (LVEDA) saptanmasıdır. Vücut yüzeyine olan oranı LVEDAI olarak kabul edildiğinde yaklaşık 13 cm² / m² değer normal değer olarak alınabilir. Ekokardiyografik olarak volümetrik ölçüm yapıldığında ise yaklaşık 55 ml/m² gibi bir sol ventrikül enddiyastolik hacmi normal kabul edilir (126).

Ventriküllere ait dolun basınçlarının klinik koşullarda yatak başı tayini için sıklıkla kullanılan iki parametre SVB ve PATB'dır. Santral venöz basıncın sağ ventrikül, PATB'ının ise sol ventrikül diyastol sonu basınçlarını yansıttığı düşünülür. Sağlıklı sonuç alınması için ise solunum siklusunun ekspiryum sonuna denk gelen zaman aralığında ölçüm önerilmektedir. Ancak buna rağmen jukstrakardiyak basıncın artmış olduğu hallerde ekspiryum sonu değerler dahi gerçeği yansıtmayabilir ve transmural basınç kavramı öne çıkar. İntravasküler veya intrakaviter olarak ölçülen basınçtan, kalbe veya büyük damarlara etkin olan hava yolu basıncı, perikardiyal basınç gibi basınçların çıkarılmasıyla elde edilen transmural basınç gerçek preload hakkında fikir verebilir. Yüksek hava yolu basınçlarının kullanıldığı mekanik ventilasyon veya büyük hacimli perikardiyal epanşman bu duruma birer örnektir. PATB'nın preload yansıtmada karşılaştığı diğer bir sorun da büyük "v" dalgalı mitral kapak yetersizliğidir. Bu durumda dikkate alınması gereken düzey "v" dalgasının ayağından geçen düzeydir. Gerek SVB gerekse PATB yukarıdaki noktalar gözetilerek ölçüldüğü takdirde preload göstergesi sayılabilir. Bu durumda bile normal bir değerden bahsetmek zordur ve ancak 5 mmHg'nin altında SVB veya 7 mmHg'nin altında PATB ölçülen hastalarda volüm ihtiyacı olduğu hemen kesin olarak belirlenir. Ancak buna benzer aşırı örneklerle klinik koşullarda nadiren karşılaşılmaktadır.

Preload tayininde günümüzde kullanılan bir diğer yöntem ise transpulmoner termodilüsyon yöntemiyle ölçülebilen global enddiastolik volüm (GEDV) adlı parametredir. Esas olarak arteryel trase konturunun analizinden atım hacmi hesaplayan PICCO (Pulsiyon Medical Systems, Münih, Germany) monitörizasyonunun ilk kalibrasyon amacıyla yaptığı transpulmoner termodilüsyon esnasındaki termal transit zamanından intratorasik kan hacmi (İTKH), ekstrasvasküler akciğer suyu (EVAS) ve

arasındaki farktan da global enddiyastolik hacim (GEDH) hesaplaması yapılabilmektedir. Her iki ventrikül için tek bir enddiyastolik volüm olarak sonuç veren bu parametre için de yaklaşık 600 ml/m² ile 800 ml/m² arası değerler normal kabul edilir ve bu sınırların dışında kesin bir hipovolemi veya hipervolemiden söz edilebilir (127). Ancak yukarıda söz edilen diğer parametrelerde olduğu gibi bu değerler de aşırı uçlar olup klinikte sık karşılaşılan durumlardan değildir.

Sonuç olarak yukarıda sayılan; pulmoner arter katateri verileri olan SVB, PATB, ekokardiyografik verilerden olan LVEDA, LVEDV ve transpulmoner termodilüsyon ile hesaplanan GEDV hepsi statik preload göstergeleri olarak ele alınabilir. Gerçekten preloadu hangi koşullarda doğru gösterdikleri tartışılmakla birlikte tüm bu verilere ait tartışılmayan durum, bunların hastanın sıvı yüklemesine verecekleri yanıtı öngörmekte çok zayıf kalmalarıdır (128).

2.8.1.2. Dinamik Preload Göstergeleri

Pulmoner arter katateri, Eko–doppler veya transpulmoner termodilüsyon yöntemleri statik preload verileri sağladığından bunların klavuzluğunda yapılan sıvı resusitasyonu sınırlı sayıda hastada yaralı olmakta yarıya yakın yoğun bakım hastasında ise yarattığı sıvı yükü ile durumu daha da ağırlaştırmaktadır (129). Fonksiyonel hemodinamik monitörizasyon mantığında ise, daha farklı klavuzlar kullanılarak hastalara uygulanacak sıvı yüklemesinin kan akımında artışa yol açıp açmayacağı öngörülmektedir. Bunun için ise başka indikatörlere ihtiyaç vardır. Dinamik preload göstergeleri adı altında tanımlanan bu parametreler yine pulmoner arter katateri, eko–doppler veya arteryel termodilüsyon kataterinden elde edilen verilerdir ancak bu kez tek başlarına değil hastanın içinde bulunduğu verili koşullar eşliğinde değerlendirilirler. Bu verili koşul ise yoğun bakım hastalarının büyük çoğunluğunda uygulanan pozitif basınçlı yapay solunum durumudur.

Yapay solunum, toraksa uygulanan siklik pozitif basınç nedeniyle kalp boşlukları ve mediastende yer alan büyük damarların transmural basınçlarında siklik değişikliklere yol açar. Kısaca özetlemek gerekirse inspiratuar dönemde uygulanan pozitif basınç plevral basıncı artırır ve vena kava akımını azaltır. Bu akımın azalması sağ kalbe dönüşü azaltır sağ ventrikül preload'u azalmış olur. Aynı dönemde artan transpulmoner basınca bağlı olarak da sağ ventrikül afterload'u artmış olur. Bu iki

etkenin birleşmesi inspiratuar dönemde sağ ventrikülün atım hacminde yani pulmoner arter kan akımında azalmayla sonuçlanır. Aynı dönemde sol ventrikülde ise yapay solunum bunun tersi yönde etki yaratmaktadır. Plevral basıncın artması sol ventrikül afterload'unu azaltmakta transpulmoner basınç artması ise akciğerlerde bulunan intravasküler hacmi adeta sıkarak sol ventrikül preload'unu artırmaktadır. Net sonuç ise inspiratuar fazda sol ventrikül atım hacminin artmasıdır.

Ekspiratuar dönemde ise bir önceki siklustan azalmış olan sağ kalp atım hacmi azalan sol ventrikül preload'u olarak yansımakta, sol ventrikül duvarı hem inspiratuar destekten mahrum kaldığı hem de dönüş azaldığı için atım hacmi azalmaktadır. Sol ventrikül atım hacminin sıklık olarak inspiryumda artması ekspiryumda azalması klinik parametrelere de aynı şekilde yansımaktadır. Bu da sistolik kan basıncı, nabız basıncı, atım hacmi, aortik kan akımı gibi yatak başında ölçülebilen parametrelerin tümünde sıklık olarak ekspiratuar azalma ve inspiratuar artmalar saptanmasına yol açmaktadır (130).

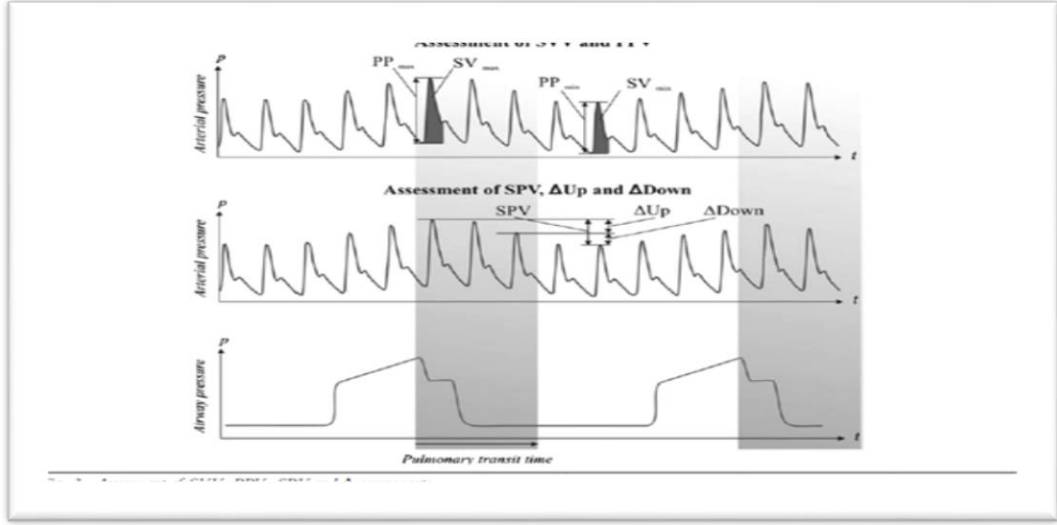
Tekrar Frank-Starling eğrisine dönecek olursak, eğrinin sık kolunda yer alan ve düşük kardiyak output durumu sıvı açığına bağlı olan hasta grubunda yukarıda özetlenen sıklık değişiklikler daha abartılı olarak meydana gelir. İspiryum ve ekspiryum arasındaki kan basınç ve akım değişiklikleri daha belirgindir. (131). Bu değişikliklerin şiddetine bakarak sıvı yüklemesi gerekliliği ve yararlılığına karar vermek dinamik bir durum değerlendirmesidir ve fonksiyonel hemodinamik monitorizasyonun temel düşünce biçimini oluşturur. Bu bağlamda solunumsal değişikliklerin yatak başında çeşitli monitorizasyon yöntemleriyle değerlendirildiği dinamik parametreler sistolik basınç değişimi (SPV, sistolik pressure variation), nabız basınç değişimi (PPV, pulse pressure variation), atım hacim değişimi (SVV, stroke volume variation), aortik anulus hizasında akım hızı değişimi (ΔV_{Peak}), inen aortta akım hızı değişimi (ΔA_{BF}), vena cava superior kollapsibilite indeksi (VCS-CI), vena cava inferior kollapsibilite indeksi (VCI-CI) izlenebilir. (tablo 2.9)

Tablo 2.9. Dinamik parametreler ve elde edilme yolları

PARAMETRE	MONİTÖR
Sistolik basınç değişikliği (SPV)	İnvaziv arter basınç trasesi
Nabız basınç değişikliği (PPV)	İnvaziv arter basınç trasesi
Atım hacim değişikliği (SVV)	Nabız şekli analizi (pulse contour analiz)
Aortik anulus hizasında akım hızı değişikliği	Transözefageal ekokardiyografi
İnen aorta akım hızı değişikliği	Özefageal doppler
Vena cava süperior boyut değişikliği	Transözefageal ekokardiyografi
Vena cava inferior boyut değişikliği	Transtorasik ekokardiyografi

2.8.1.2.1. Arter Basıncı Değişiklikleri (SPV, PPV)

Arter trasesinde görülen solunumsal dalgalanmalar 1970'lerin sonundan beri "tersine pulsus paradoksus" adıyla bilinmektedir (132). İlk kullanıma girdiğinde solunum siklusu boyunca kaydedilen maksimal sistolik basınçla minimal sistolik basınç arası farkın sistolik basınç değişikliği (SPV) olarak ele alınması söz konusu idi. Değerlendirmeyi standardize etmek için günümüzde "down" ve "up" kavramları kullanılmaktadır. Buna göre expiryum sonu pause esnasında elde edilen referans sistolik arter basıncı değerine göre tüm solunum siklusunda kaydedilen maksimum sistolik basınç farkı "up" minimal sistolik basınçla referans değer arası fark da "down" olarak belirtilmektedir.



Şekil 2.1. Mekanik ventilasyon sırasında arter basıncındaki siklik değişiklikler

Özellikle “down” sıvı açığı varlığında belirginleşmekte bu özelliğiyle de preload indikatörü rolü artmaktadır. Sepsise bağlı hipotansiyon varlığında yapay solunum uygulanan bir hasta grubunda “down” diğer preload indikatörü olarak kullanılan PATB ve ekokardiyografik ölçülen LVEDA değerlerine göre daha değerli bulunmuş ve 5 mmHg ve üstünde saptanan “down” varlığında sıvı tedavisi CO artışıyla sonuçlanmıştır (133).

SPV analizine bir alternatif nabız basıncında gerçekleşen değişikliklerin takibi olabilir. Üstelik bu takibin SPV’ne göre daha kesin ve daha iyi öngörü sağlayıcı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (134). Gerek SAB gerek NB atım hacminin yanı sıra periferik vasküler dirençten de etkilenir. Verili bir arteriyel rezistans varlığında bu basınçlardaki değişikliklerin direkt atım hacmindeki değişiklikleri yansıttığı düşünülebilir. PPV için geçerli olan bu durum SAB için tam olarak geçerli değildir zira SAB atım hacmi ve arteriyel rezistans yanı sıra aorttaki ektramural basınç değişikliklerinden de fazlasıyla etkilenmektedir (135). PPV ölçümü SPV ile aynı prensiplerde yapılmakta, solunum siklusu boyunca saptanan maksimal nabız basıncı ile minimal nabız basıncı bulunduktan sonra aşağıdaki formülle sonuç alınmaktadır.

$$PPV(\%) = 100 * (\text{max. nabız basıncı} - \text{min. nabız basıncı}) / [(\text{max. nabız basıncı} + \text{min. nabız basıncı}) / 2].$$

PPV ile yapılan çalışmalarda klinikte yararlı eşik değerler vermek mümkün olmuştur. Sepsisli hasta grubunda sıvı yüklemesine yanıt alınan ve alınamayan gruplar

arasında yapılan karşılaştırmalarda bir çalışmada %13 (134), bir çalışmada %12'lik (136) eşik değerler saptanmıştır. Nabız basıncı solunum siklusu boyunca %12-13 oranında dalgalanan septik hastalar kg başına 8-10 ml veya 500 ml HES yüklemesine yanıt olarak CO'larını %10-15 oranında arttırmışlardır.

2.8.1.2.2. Puls Kontur Analizi ve Atım Hacmi Değişimi (SVV)

Puls konturunun analizine dayanan sürekli olarak atım hacmini izleyebilen monitör sistemleri yoğun bakım pratiğine girmiştir. Gerek termodilüsyon (PICCO, Pulsiyon Medikal, Münih, GERMANY) gerekse lityum dilüsyon (LIDCOplus, LIDCO Ltd. London, UK) yöntemiyle kalibrasyon için indikatörün transpulmoner geçiş zamanından hem çeşitli preload parametrelerini izlenebilmekte hem de bu kalibrasyon sonrası arter trasesi analiziyle atım hacmi ve atım hacmi değişiklikleri monitöre yansıtılabilmektedir. PICCO ile dinamik olarak sıvı yanıtı araştırılabilir. Bu açıdan önemli avantajlara sahip bir monitördür çünkü zaten aradığımız esas parametre olan sol kalp atım hacmini her kalp vurusunda göstererek arteriyel basınç değişikliklerine bakarak yorum yapma ihtiyacını ortadan kaldırır.

PICCO'nun dinamik değerlendirmedeyere ait klinik çalışmalar yoğun bakımda septik hastarda ve majör cerrahi sonrasında gerçekleştirilmiştir yoğun bakımda sepsis bağı dolaşım yetersizliği bulunan yapay solunum altındaki hastalarda PICCO ile takip edilen SVV'nin yararlılığının araştırıldığı çalışmada 30 dakika içinde verilen 500 ml'lik HES bolusu ile kardiyak indeks artışı korele edildiğinde, hem başlangıç hemde sıvı yüklemesi sonrasında SVV değerlerinin kardiyak indeks ile kuvvetli korele olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sıvı öncesi ve sonrası SVB ve PATB değerleri ile kardiyak indeks artışı arasında ise herhangi bir bağlantı gösterilememiştir (137). Solunumsal SVV ne kadar büyükse sıvı yüklemesine alınacak CO artışında olumlu olacağı PICCO ile gösterilmiştir. Normalde SV'nin %10 ve altında olması beklenir, %15 ve üzerinde olması sıvı açığı varlığını ve sıvı verilmesi halinde CO artışı olacağını sağlam bir göstergesi kabul edilmektedir (137).

PICCO ile izlenen atım hacmi değişiklikleri teknik olarak diğer arter trasesi analizi yöntemleriyle aynı zaafllara sahiptir. Arter trasesinin belli bir kalitenin üstünde olması ve hastanın aritmik olmaması gerekliliği yanı sıra alınan sonucun hastaya uygulanan tidal volümden etkilenmesi bu zaafllardandır. Uygulanan testin tidal

volümden bağımsız sonuç vermesi için yeni bir fonksiyonel test olan “Solunumsal Sistolik Değişim Testi” tanımlanmıştır (138). Buna göre birbirini takip eden üç yapay inspirasyonda sırasıyla 10, 20 ve 30 cmH₂O basınç uygulanmakta her inspiroyuma denk gelen en düşük SAB kaydedilerek birbirine karşılık gelen havayolu basıncı ve kan basıncı değeri mmHg/cmH₂O cinsinden matematik işlem sonrası değerlendirilmektedir. Buna yönelik yapılan çalışmada koroner arter cerrahisi geçiren 18 hastada perioperatif dönemde SPV, PPV, “down”, SVV ve SSDT TEE ve PICCO’dan elde edilen statik preload göstergeleri ile kıyaslanmıştır (138). Ölçümler 250 ml jelatin solüsyonunun 5-7 dakikada verildiği iki kez yapılan sıvı yükleme basamaklarından 3 dakika sonra değerlendirilmiş, bu tip sıvı yükleme basamakları operasyon öncesi ve sonrası gerçekleştirilmiştir. Tüm statik ve dinamik göstergeler ile sıvıya verilen CO artışı yanıtı incelendiğinde başta SVV olmak üzere tüm dinamik göstergelerin statik parametrelere oranla daha değerli olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca fonksiyonel hemodinamik araştırmayı uygulanan tidal volümden bağımsız hale getiren “Solunumsal Sistolik Değişim Testi” nin tüm dinamik göstergeler içinde en yeterli ve güvenilir olduğu ortaya konmuştur.



Şekil 2.2. PİCCO cihazı



Şekil 2.3. LİDCO cihazı

2.8.1.2.3. Aortik Anulus Hizasında Akım Hızı Değişikliği (ΔV_{Peak})

Aortik akım hızı (V_{peak}) TTE veya TEE ile doppler analizi yapılarak aortik anulus hizasından izlenebilmekte yapay solunum uygulanan hastalarda solunuma bağlı değişiklikler " ΔV_{Peak} " ise dinamik olarak sıvı açığını ortaya koymaktadır. Solunum siklusu boyunca minimal ve maksimal V_{peak} bulunduktan sonra " ΔV_{Peak} " hesaplaması için şu formül kullanılır.

$$\Delta V_{Peak} \% = (V_{max} - V_{min}) / [(V_{max} + V_{min}) / 2] * 100$$

" ΔV_{Peak} " takibine dayanan bir çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan 19 septik hastada sıvı tedavisine yanıt araştırılmıştır. (139). Uygulanan sıvı tedavisi ile kalp debisini %15 ve üzerinde arttıranlar yanıt veren grup, %15 altında kalanlar ise yanıtız grup olarak kabul edilmiştir. Her iki grup başlangıç " ΔV_{Peak} " değerleri ele alındığında %12 değerinin ayırıcı eşik değer olarak saptandığı görülmektedir. Oysa başlangıç LVEDA değerlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Burada da " ΔV_{Peak} " gibi bir dinamik göstergenin LVEDA gibi bir statik göstereye sıvıya yanıtı öngörmedeki üstünlüğü ortaya çıkmaktadır. (139)

2.8.1.2.4. İnen Aortta Akım Hızı Değişikliği (ΔA_{BF})

Bu inceleme özefagusu yerleştirilen bir doppler monitörü sürekli olarak inen aort akım hızını ölçmekte ve buradan kardiyak debi çıkarımı yapılmaktadır. Bu

verilerin dinamik kullanımını ile inen aorttaki akım hızının solunumsal değişimi (Δ ABF) sıvı cevabını öngörmekte aynı ilkelere dayanılarak kullanılabilir. Akım hızı solunuma bağlı olarak ne kadar fazla değişiyorsa hastada sıvı açığı o kadar fazla ve sıvı tedavisine yanıtı o kadar iyi olacaktır. 38 hastalık bir seride mekanik ventilasyon sırasında Δ ABF %28 olan hasta grubunda 10 dakikada uygulanan 500 ml serum fizyolojik tedavisiyle kalp debisi %15 ve üzerinde artarken başlangıçta Δ ABF %12 civarında olan grup sıvıya yanıt vermemiştir (140). Bu çalışmadan çıkan eşik değer sonucu olan %18'lik Δ ABF varlığında hastaların sıvıya yanıt vermeleri %90 duyarlılık, %94 özgüllük ile öngörülebilmektedir (140).

2.8.1.2.5. Vena Cava Superior Kollapsibilite İndeksi (VCS-CI)

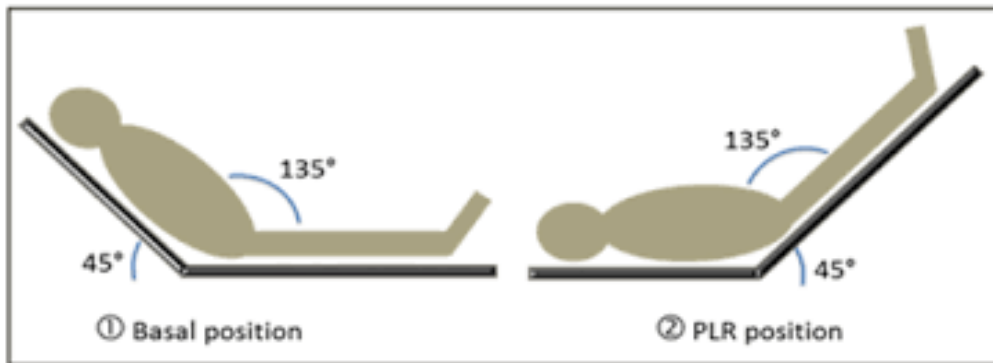
Transözefageal ekokardiografi ile izlenebilen bir diğer parameter de vena cava superior boyutlarında meydana gelen değişikliklerdir. Vena cava superior mekanik ventilasyon sırasında inspiyumda artan plevral basınç nedeniyle kollapsa uğrar (141). M-mod ve 2-D görüntüleme ile uzun eksende elde edilen vena cava superior görüntülerinde ekspiyumda maksimal çap inspiyumda minimal çap ölçülmekte, inspiratuar çap azalmasının %60 ve üzerinde olmasının sıvı tedavisine en az %15'lik bir kardiyak output artış yanıtı verileceğinin göstergesi olarak kabul edilir (142).

2.8.1.2.6. Vena Cava Inferior Kollapsibilite İndeksi (VCI-CI)

Vena cava inferior beşinci lomber vertebra anteriorunda ana iliak venlerin birleşmesiyle oluşur. Diyafragmayı geçerek yukarı doğru ilerler ve sağ atriyum ile birleşir. Batın içi organların ve alt ekstremitelerin venöz kanını sağ kalbe taşır. Vücudun uzun aksına paralel uzanır ve orta hattın hemen sağında, omurganın önünde ve aortanın sağında yer alır. Toraks dışında yer alan vena cava inferiorunda, vena cava superiorundakinin aksine inspiyum sırasında venöz dönüşün artan plevral basınç ile engellenmesine bağlı olarak distansiyon gelişir. Transtrakal ekokardiyografi ile subkostal pencereden görüntülenerek inspiyumda gerçekleşen boyut değişikliğine bakarak sıvı açığını ve sıvı tedavisine alınacak yanıtı öngörmek mümkündür. Boyut değişikliğinin belli bir değerin üzerinde olması sıvı yanıtı alınacağını öngördürmektedir. Bu değer bazı çalışmalarda %12 (143) kabul edilirken bazı çalışmalarda %40 (144) kabul edilmiştir.

2.8.2. Pasif Bacak Kaldırma (PBK) Testi

Ekokardiyografi veya özefageal doppler monitörü ile yapılan dinamik ölçümlerin diğer yöntemlere benzer şekilde hastaların kendi solunum eforundan ve kardiyak aritmilerden olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bu sorunu aşabilmek için basit bir test ile bu teknikler kombine edildiğinde olumlu sonuç alındığı gösterilmiştir. Pasif olarak bacakların 45 derece kaldırıldığı ve 1-3 dakika boyunca tutulduğu durum 300-400 ml hacmin intratorasik kompartmana dahil edildiği bir self-servis sıvı resüsitasyonu durumudur. Pozisyon eski haline getirildiğinde sıvı yükü tetkrar ekstratorasik alana döneceğinden geri dönüşümlüdür, dolayısıyla yüklenme riskinin az olduğu bir güvenlik özelliği de vardır. Bu yüzden hemodinamik dengenin bozulduğu durumlarda yatak başında kolahlıkla uygulanabilen bir testtir. Diğer bir olumlu özelliği de aortik akım hızı değişiklikleri araştırıldığında tamamen kontrole mekanik ventilasyon altında ve sinus ritminde olan hastalarda olduğu gibi aritmik ve/veya parsiyel solunum desteği altında olan spontan solunumu olan hastalarda da uygulanabilirliğidir. Bu kurguyla 71 hasta üzerinde özefageal doppler monitörü ile yapılmış bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısının (n=31) spontan solunum eforu ve/veya aritmisi olmasına rağmen PBK testine verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde bu hastalarda da güvenilir sonuç verdiği gösterilmiştir (145). PBK ile ABF % 10 oranında artan hastalar takip eden 500 ml sıvı yüklemesine de en az % 15 oranında ABF artışıyla yanıt vermişlerdir. Bu yanıtılık hem kontrole mekanik ventilasyondaki hem de spontan solunum eforu olan hasta grubu için geçerlidir (145).



Şekil 2.4. PBK şematik görünümü

2.8.3. Kardiyak Output Ölçümü

Kardiyak output (CO), kalbin bir dakikada periferik sirkülasyona pompaladığı kan miktarıdır. Bu ölçüm, dokuların otheregölasyonundan etkilendiği için sadece kalbin değil dolaşım sisteminin durumunu yansıtır. CO, stroke volüm ve kalp hızının çarpımına eşittir. Preload, afterload, kalp hızı ve kontraktilite, hep birlikte CO' u belirler. CO ölçümünün kardiyak hastalarda özel bir önemi vardır. Kardiyak output ölçümü için kullanılabilcek teknikler şunlardır:

1. İndikatör dilüsyon teknikleri: Termodilüsyon yöntemleri: Aralıklı veya sürekli yöntemler, Boya dilüsyon yöntemleri
2. Fick yöntemi
3. Doppler teknikleri
4. Pulse kontur yöntemi
5. Torasik impedans yöntemi

2.8.3.1. İndikatör Dilüsyon Teknikleri

2.8.3.1.1 Aralıklı Termodilüsyon Yöntemi

Klinikte şu an CO ölçümünde seçkin yöntem, bir PAC yardımıyla termodilüsyon yönteminin kullanılmasıdır. Bu teknikte bir inert indikatör kullanarak kan örneği almadan sık aralıklar ile CO ölçümü mümkündür. Sağ atriuma soğuk mayi enjekte edilir, PAC'deki termistör tarafından bu indikatörün sıcaklığındaki değişiklik saptanır. Bir termal indikatör kullanıldığında CO' u hesaplamak için modifiye Stewart-Hamilton denklemi kullanılır:

$$Q = V \times (T_b - T_i) \times K_1 \times K_2 / \int T_b(t) dt$$

V = injekte edilen sıvı volümü

T_b = inisiyal ısı

T_i = sıvının ısısı

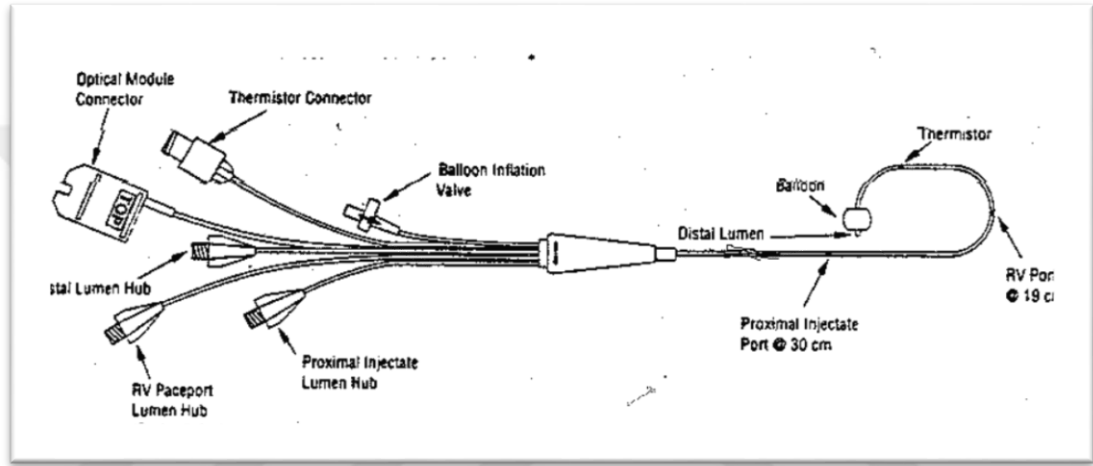
K₁ = dansite faktörü

K₂ = kompütastan katsayısı

T_b(t)dt = kan ısısının zaman içinde değişimi

Bu formülün çözümü, sıcaklık - zaman eğrisinin altında kalan alan ile de ilişki kuran bir analog işlemci tarafından yapılır. CO, eğrinin altında kalan bu alanın büyüklüğü ile ters orantılıdır.

Termodilüsyon kateteri, pediatrik kardiyak olgularda da kullanılabilir. İntrakardiyak şanti olan pediatrik olgularda ise kullanımı güvenilir olmayabilir. Örneğin; bir ventriküler septal defekti ve sağdan sola şanti olan bir çocukta bu yöntemle CO, hatalı olarak düşük ölçülebilir.



Şekil 2.5. Swan-Ganz kateteri

Çok çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Aritmiler, düğümlenme, papiller kas etrafında düğümlenme, pnömoperitoneum, dal blokları, balon rüptürü (sağ-sol şanti yoksa küçük miktarda hava zararsızdır), kardiyak output ölçümüne sekonder bradikardi, kalp kapak hasarı, derin ven trombozu, endobronşiyal hemoraji, balon 1-1.5 mL'den fazla hava ile doldurulduğunda damar rüptürü (klinik belirtisi: Hemoptizi), kateter migrasyonu, pulmoner arter perforasyonu, sepsis, trombositopeni, tromboz, vertebral A-V fistül, psödoanevrizma, kateterin sol kalbe geçmesi gibi majör komplikasyon riski yüksektir.

2.8.3.1.2. Sürekli Termodilüsyon Yöntemi

Bir termal sinyal kullanarak CO'yu sürekli ölçebilmek için pek çok çaba sarfedilmiştir. İlk denemeler, intravasküler ısıtıcı cihazlar üzerine yoğunlaşmıştır.

Kanın ısıtılmasının soğutulmasından daha riskli olması nedeniyle hala gelişmekte olan bir yöntemdir.

2.8.3.2. Boya Dilüsyon Yöntemi

Termodilüsyon yönteminin keşfinden önce CO ölçümünde en popüler teknik, indosiyanin yeşilinin kullanılması ile uygulanan indikatör dilüsyon yöntemiymiş. İndosiyanin yeşili, nontoksik ve karaciğer tarafından hızla sirkülasyondan uzaklaştırılan bir boyadır. Klinikte bir santral ven içine 5 mg indosiyanin yeşili enjekte edilir ve bir arteryel kateterden sürekli kan örneği alınır. Kan, bir densitometre bulunan küvetten geçirilir ve indikatör konsantrasyonunda zamanla oluşan değişiklik ölçülür. Bir bilgisayar, boya konsantrasyon körvünün altında kalan alanı ölçer ve CO değerini hesaplar. CO tayini bittikten sonra kan yeniden hastaya verilebilir.

2.8.3.3. Fick Yöntemi

Bu yöntemde CO, şu formül ile hesaplanır:

$$Q = VO_2 / [(CaO_2 - CvO_2) \times 10]$$

Q = kardiyak output

VO₂ = oksijen tüketimi

CaO₂ = arteryel oksijen içeriği

CvO₂ = miks venöz oksijen içeriği

Fick prensibi yalnızca akciğerlerin oksijen alımı, dokuların oksijen tüketimine eşit olduğunda geçerli olacağından oksijen tüketimi ve arteriovenöz oksijen farkı stabil bir durumda ölçülmelidir. Bu yöntemin doğruluğunun yüksek olduğu hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu yöntemin sınırlı kalmasında en büyük neden, sabit bir hemodinamik ve respiratuar durum sağlanmasına gereksinim duyulmasıdır.

2.8.3.4. Doppler teknikleri

2.8.3.4.1. Pulmoner Arter Kateteri Tekniği

Bir ultrasonik transduser taşıyan yeni bir PAC geliştirilmiştir. PA duvarına sürekli temasını sağlamak için katetere özel bir körv verilmiştir. Doppler prensibini

kullanarak ana PA'deki kan akımının hızından anlık SV hesaplanır. Bu yöntemin termodilüsyon yöntemi ile olan korelasyonu iyidir.

2.8.3.4.2. Transtrakeal Teknik

Ekipman, distal ucunda 5 mm 'lik bir ultrasonik transduser içeren endotrakeal tüpten ibarettir. CO'un hesaplanmasında transözofageal Doppler tekniğine benzerlik gösterir. Asendan aortadaki kan akımını ölçmesi ve trakea ile asendan aorta arasındaki anatomik ilişkinin daha sabit olması nedeniyle transözofageal yaklaşıma nazaran daha avantajlıdır. Dezavantajları arasında ise ultrasonik probun pozisyonlandırılması sırasında ventilasyonun tehlikeye düşmesi ve probun solunum yollarını zedeleyebilme tehlikesi yer alır.

2.8.3.4.3. Transözofageal ve Suprasternal Teknikler

Doppler ultrasound sistemi, ya suprasternal çukura (asendan aorta) veya özofagus içine (desendan aorta) yerleştirilir. Bu damarlardaki CO; sistolik hız-zaman eğrisi, aortun enine kesitinin alanı ve kalp hızının integrali ile ters orantılıdır. Diğer CO sistemleri ile aortik ultrasound teknikleri iyi korelasyon göstermektedir. Ekokardiyografi, ayrıca kalp kapakçıklarından akımın ölçülmesi yoluyla da CO 'un tayininde kullanılabilir. Transözofageal ekokardiyografi kullanarak mitral veya pulmoner valvden geçen akımın hız-zaman integrali ile kapak alanı ve bir sabitenin çarpılması ile CO tayin edilebilir.

2.8.3.5. Pulse Kontur

Bir diğer CO ölçüm yöntemi, aortik pulse kontur analizidir. Bu yöntem, radyal veya brakial arterden ilerletilmiş bir santral aortik kateter gerektirir. Stroke volümün anlık ölçülmesine olanak tanıyan bir yöntemdir. Tartışmalı bir yöntem olduğundan popülaritesini yitirmiştir.

2.8.3.6. Torasik İmpedans

Torasik elektriksel impedansı ölçmek için boyun civarına ve ksifoid proses civarına konulan elektrodlar ile düşük amplitüdü ve yüksek frekanslı alternan akım verilmesi ve aynı anda sens edilmesi gerekir. Torasik impedansta ventilasyon ve

pulsatil kan akımı ile değişiklikler oluşur. SV ölçümü için sadece kardiyak orijinli pulsatil komponent (dZ/dT) analiz edilir.

2.8.3.7. USCOM (Ultrasonografik Kardiyak Output Monitörü)

Kardiyak output'un non invaziv olarak ölçülmesine yarar. Kardiyovasküler dinamikler, preload, afterload hakkında optimum bilgi sunan, kardiyak akımın ölçülmesine yarayan bir ölçüm aletidir. Günümüz endüstrisinde kardiyak output ölçümünde "altın standart" olarak Swan - Ganz pulmoner arter katateri kabul edilir. Ancak yeni teknikler doğruluk, güvenilirlik bakımından bu yönteme iyice meydan okumaya başlamıştır. USCOM, ihtiyaçlara uygun bir cihaz olarak, riskleri ve maliyeti azalttı, tıbbi bakımı geliştirdi. Non invaziv olması, doğru bilgi vermesi ve kolay kullanımı nedeniyle diğer metodlara benzememektedir. Ciltten uygulanan USCOM probunun uygulama yeri; pulmoner kapağı almak için sol 4. interkostal aralık üzeri, aort kapağını almak için suprasternal çentiktir. Muayene odasında bile kolayca kullanılabilir. Kullanılırken sedasyona ihtiyaç duymaz. Ölçümlerde Devamlı Doppler Ultrasound Dalgası (CW) kullanılır. Kalp kapakları boyunca kan akış hızı diğer yöntemlerle çok korele bir şekilde ölçülür. Patenti alınmış algoritmalarla bu akış hızı kardiyak fonksiyonları gösteren dokuz farklı parametreye doğru ve güvenilir bir şekilde dönüştürülür. Bu parametreler:

Vpk: Peak Flow Velocity

Pmn: Mean Pressure Gradient

Vti: Velocity Time İntegral

HR: Heart Rate

ET: Ejektion Time

MD: Minute Distance

SV: Stroke Volume

CO: Cardiac Output (l/dk)

CI: Cardiac İndex

USCOM, doppler spektral akış traselerinden akım hacimlerinin hesaplanması için 2 boyutlu bağımsız bir metod kullanır. Akış hızını doğru olarak ölçüp stroke volüm'ü hesapladığı gibi akım profilinin velocity time integral (vti)'i ve ölçüm alanı kesitinden (CSA)'de üretebilir.

$$SV = vti \times CSA \text{ ve } CO = SV \times HR$$

14. Dünya Kardiyoloji Kongresi'nde (5-9 Mayıs 2002) Transkütan Devamlı Dalga Kardiyak Output Monitörü (USCOM) nün kullanılabilirliği, güvenilirliği ve çoğaltılabilirliği ile ilgili Phillips ve ark.'nın (146) yaptığı ve Swan-Ganz kateteri ile karşılaştırdığı çalışma sonucunda pulmoner arter kateterinin kritik hastalarda CO ölçümü için standart bir yöntem olduğu ancak gözlemsel çalışmalarda, fiyatının pahalı olması, morbidite ve mortalitesinin fazla olması nedeniyle önerilen ve istenilenin non invaziv yöntemlerle CO ölçümü olduğu belirtilmiş ve şu kararlar alınmıştır:

1- Bu çalışmada atım atıma trans aortik ve trans pulmoner sinyallerle %100 başarı oranı sağlandı. Devamlı dalga kullanılarak kardiyak fonksiyonların monitörize edilmesinin yapılabilirliği onaylandı.

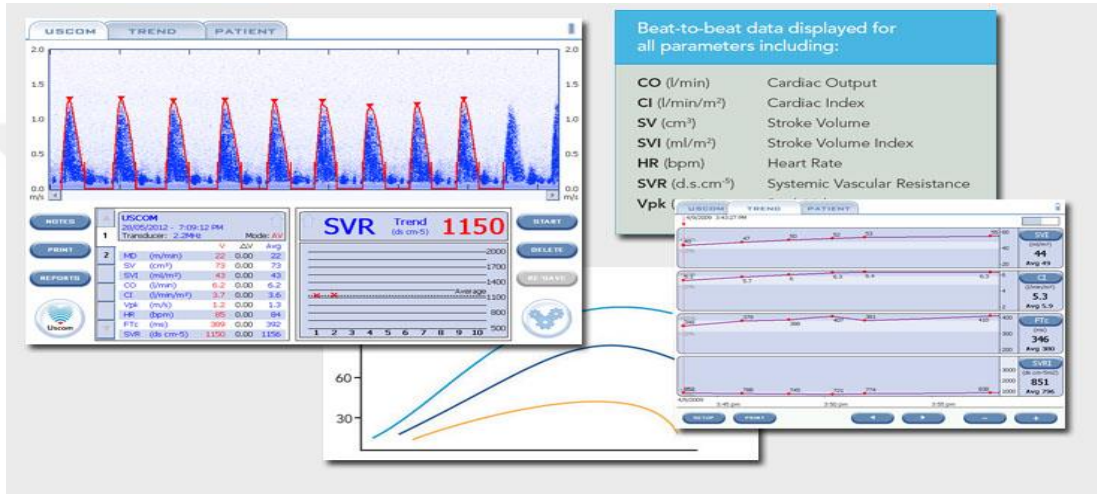
2- USCOM metodunun kullanılmasıyla elde edilen değerlerde süregenlik olduğuna kara verildi. Bu metodun klinik kullanımda faydası geniş surette onaylandı.

3- USCOM sinyali sırtüstü ve solunum siklusundan bağımsız elde ediliyor ve bütün vakalarda yapılabiliyor (kardiyak, pulmoner hastalığı bulunanlar ve yaşlılar dâhil). Sonuçları hızla öğreniliyor ve analiz edilebiliyor.

Knobloch ve ark. (147), Almanya'da kardiyak cerrahi geçirmiş 16 yoğun bakım hastasında hemodinamik monitörizasyon için Swan-Ganz kateteri ile USCOM cihazının karşılaştırıldığı bir çalıma yapmış ve sonuç olarak iki grup arasında yüksek oranda korelasyon elde etmiştir.

Tan ve ark. (148) da yoğun bakım ünitesinde yatan ve kardiyak cerrahi geçirmiş 22 hasta üzerinde eşzamanlı 40 ölçüm yaparak termodilüsyon yöntemiyle USCOM'u karşılaştırmışlardır. Burada da varılan sonuç USCOM cihazının kesin sonuç verdiği, hızlı ve güvenli olduğu; iyi tolere edildiği, non invaziv olduğu ve uygun fiyatla kullanılabilirliğidir.

USCOM 1A; 12.1 inch TFT LCD dokunmatik ekran, Windows CE. NET 40 GB işlemci, 2.2 mHz transduser frekansı, 12 mm transduser ebatı, 310 mm yükseliğinde, 350 mm eninde ve 180 mm derinliğinde, 5 kg ağırlığında non invaziv olarak kardiyak outputu monitörize etmeye yarayan cihazdır (Associate Professor Brendan Smith; Charles Sturt University, School of Biomedical Sciences, Barthurst Base Hospital).



Şekil 2.6. USCUM cihazı ve ekran görseli

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

01 Aralık 2016 – 30 Nisan 2017 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon yoğun bakıma yatan, yatışta veya takipte sepsis tanısı alan, 18 yaş üzeri, SCCM ve ESICM'in 2016 yılında yaptığı uzlaşi konferansındaki tanımlamalara göre sepsis ve septik şok tanısı olan toplam 34 hasta incelemeye alındı (27). 18 yaş altı, juguler ven trombozu öyküsü ya da kanıtı olan, laparotomi sonrası postoperatif bakım sürecinde yoğun bakım takibinde olan, yanık vb. nedenlerle ölçüm yapılacak bölgesi pansumanlı olan, ARDS tanısıyla takip edilen, obezite yada boyunda kitle nedeniyle ölçüm için yeterli netlikte görüntü alınamayan ve mekanik ventilatör tedavisi altında olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve 28 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (04.01.2017 tarih ve 2017-01/14 karar no'su ile) onam alındıktan sonra hastaların tıbbi dosyalarından, hemşire gözlemlerinden, hastane ve yoğun bakım ünitesi elektronik kayıtlarından: yaş, cinsiyet, yatış tanıları, komorbiditeleri, postoperatif yatış olup olmadığı gibi tanımlayıcı verileri kaydedildi. Hastaların mekanik ventilatör tidal volüm ayarları 6-8 ml/kg olacak şekilde standartize edildi. Hastalara 45 derece baş yukarı pozisyonda iken USG ile internal juguler ven distensibilite indeksi (IJV-DI) ve vena kava inferiyor kollapsibilite indeksi (VCI-CI) ölçümleri, USCOM ile suprasternal çentikten kardiyak indeks (CI) ölçümleri yapıldı. Kollapsibilite indeksi ölçümleri yapılırken IJV ve VCI'un inspiyum sırasındaki maksimum çapı ile ekspiyum sırasındaki minimum çapı arasındaki farkın, minimum çapa bölünmesi oranının 100 ile çarpılması ile hesaplandı. Sonrasında hasta supin pozisyona getirildi ve ayaklar 45 derece yukarıda olacak şekilde pozisyon verilerek pasif bacak kaldırma (PBK) yapıldı. Bu pozisyonda 3 dakika beklenildikten sonra ilk ölçümler tekrarlandı. CI değeri ilk ölçüme göre %15 ve üzerinde artış gösterenler sıvıya yanıtı grup (responder=R), %15'in altında artış gösterenler sıvıya yanıtı grup (non responder=NR) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasındaki PBK öncesi ve

sonrası IJV-DI ve VCI-CI ölçümleri arasındaki uyum değerlendirildi. Tüm ölçümler klinisyen tarafından sıvı verilmesi gerektiği düşünülen durumlarda (hipotansiyon, taşikardi, oligüri, azalmış cilt turgoru, mukozalarda kuruluk vb.) yapıldı.

3.2.1. IJV-DI Ölçüm Prensibi

Ölçümler hastanın sağ internal juguler veni görüntülenerek yapıldı. Hastanın başına 15-20 derece sola çevrilerek pozisyon verildi. Ölçümler sternocleidomastoid (SCM) kasın sternal ve klavikular parçasının bifurkasio noktasının hemen altından 13-5 Mhz'lik lineer prob kullanılarak yapıldı. Internal juguler ven ile karots arter ayırımı doppler kullanılarak yapıldı. IJV'in USG probunun basıncından etkilenmemesi için prob cilde nazikçe yerleştirildi ve kompresyon yapmaması sağlandı. IJV görüntüsü ortalanarak USG M-Mod'da iken inspiryum sırasındaki en yüksek çapı ile ekspiryum sırasındaki en küçük çap ölçülerek kaydedildi. IJV-DI hesaplanması şu formüle göre yapıldı:

$$[(\text{max çap} - \text{min çap}) / \text{min çap}] * 100$$

Tüm ölçümler tek bir klinisyen tarafından yapıldı.

3.2.2. VCI-CI Ölçüm Prensibi

Subkostal pencereden 3.5-5 Mhz'lik prob kullanılarak hepatic ven ve inferior vena cavanın birleşerek sağ atriya açıldığı yer görüntülendi. Ölçümler hepatic venin yaklaşık 1 cm proksimalinden yapıldı. VCI'un inspiryumdaki maksimum çapı ile inspiryumdaki minimum çapı ölçülerek kaydedildi. VCI-CI hesaplanması şu formüle göre yapıldı:

$$[(\text{max çap} - \text{min çap}) / \text{min çap}] * 100$$

Tüm ölçümler tek klinisyen tarafından gerçekleştirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada ROC analizi ile eşik değerler, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri elde edilmiştir. Gruplar arası

karşılaştırmada student t testi, grup içi karşılaştırmalarda ise eşleştirilmiş gruplarda t testi kullanılmıştır. Kardiyak indeks değişimi kullanılarak responder ve nonresponder durumu belirlenmesinde ROC analizi, eğri altında kalan alan, sensitivite ve spesifite değerleri kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 4.1. Sosyodemografik veriler

Parametre		
Cinsiyet	n	%
Kadın	11	39,3
Erkek	17	60,7
Toplam	28	100,0
Yaş	Ortalama ± ss	p
	69,0 ± 10,08 (min 44, max 90)	0,27
YBÜ'ne kabul tanısı	n	%
Genel durum bozukluğu	2	7,14
Solunum yetmezliği	5	17,85
Pnömoni	4	14,28
Post resüsitasyon	8	28,57
Pulmoner tromboemboli	1	3,57
Serebrovasküler olay	3	10,7
Multitravma	1	3,57
Pankreatit	1	3,57
Status epileptikus	1	3,57
Yanık	1	3,57
İleus	1	3,57
Toplam	28	100
Ek hastalıklar	n	%
Diyabetes mellitus	9	32,1
Hipertansiyon	12	42,9
Kalp yetmezliği	3	10,7
Koroner arter hastalığı	4	14,3
Kalp kapak yetmezliği (MY, TY)	1	3,6
Kronik böbrek hastalığı	3	10,7
Malignite	7	25
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4	14,3
Parkinson	2	7,1
Alzheimer	2	7,1
Ankilozan spondilit	1	3,6
GUT	1	3,6

Çalışmaya alınan toplam 28 hastanın %39,3'ü (n=11) kadın, %60,7'si (n=17) erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması $69,0 \pm 10,08$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. CI değişimine göre gruplandırma

PBK sonrası CI değişimi	< %15 (NR)	>%15 (R)	p
	n=10	n=18	
	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	
	6,52 \pm 3,85	19,41 \pm 3,30	<0,001

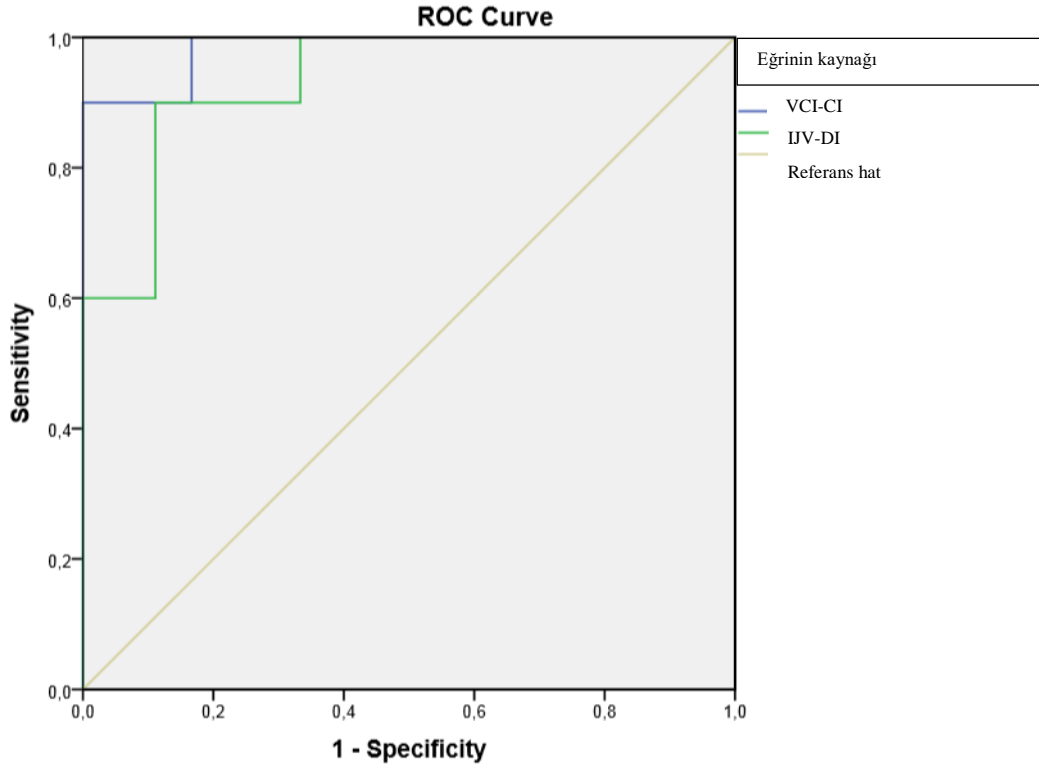
PBK sonrası CI değişimi %15 üzerinde olanlar sıvıya yanıtli (responder), %15 altında olanlar sıvıya yanıtssız (nonresponder) grup olarak kabul edilmiştir. Buna göre hastaların %64,28'i R(n=18), %35,71'i NR (n=10) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Sensitivite ve spesifite tablosu

	Kesim değeri	sensitivite	spesifite	Eğri altında kalan alan	Güven Aralığı
VCI-CI	13,2	0,90	1,00	0,983	0,944-1
	12	0,8	1		
	16	1	0,83		
	18	1	0,78		
IJV-DI	13,5	0,90	0,89	0,933	0,843-1
	18	0,9	0,78		

Çalışmamızda vena cava inferior kollapsibilite indeksi için en iyi kesim değerini 13,2 olarak tespit ettik. Bu değer referans alındığında VCI-CI için sensitivite 0,9 ve spesifite 1,00 olarak belirledik. Literatürde VCI-CI için %12 ila %40 arasında değişen değerler mevcuttur. Bizim hasta grubumuzda kesim değeri %12 alınırsa sensitivite 0,8, spesifite 1,00, kesim değeri %16 alınırsa sensitivite 1,00, spesifite 0,83, kesim değeri %18 olarak alınırsa sensitivite 1,00, spesifite 0,78 olarak bulunmaktadır.

Tablo 4.4. Vena kava inferiyor ve internal juguler ven birlikte kullanıldığında eğri altında kalan alan



Çalışmamızdaki verilere göre VCI-CI ve IJV-DI değerleri birlikte kullanılırsa eğri altında kalan alanın değeri 1,00'e ulaşmıştır.

Tablo 4.5. Gruplar arası karşılaştırma ve dağılım tablosu

	NR	R	
	Ortalama \pm ss	Ortalama \pm ss	p
CI_O	2,33 \pm 0,27	2,10 \pm 0,32	0,072
CI_S	2,48 \pm 0,27	2,51 \pm 0,36	0,817
SB_O	95,00 \pm 5,90	90,61 \pm 6,66	0,094
SB_S	94,90 \pm 7,12	93,38 \pm 5,91	0,552
DB_O	47,70 \pm 4,92	47,16 \pm 6,18	0,817
DB_S	49,40 \pm 5,21	49,50 \pm 4,68	0,959
MEAN_O	63,30 \pm 4,47	61,44 \pm 5,82	0,391
MEAN_S	64,60 \pm 4,83	64,05 \pm 4,39	0,764
KH_O	95,40 \pm 5,75	101,66 \pm 9,84	0,078
KH_S	95,20 \pm 5,69	98,55 \pm 9,50	0,248
VCI_MAX_O	2,60 \pm 0,15	2,11 \pm 0,33	<0,001
VCI_MAX_S	2,59 \pm 0,15	2,20 \pm 0,30	0,001
VCI_MIN_O	2,37 \pm 0,15	1,72 \pm 0,28	<0,001
VCI_MIN_S	2,38 \pm 0,15	1,89 \pm 0,27	<0,001
IJV_MIN_O	0,88 \pm 0,11	0,73 \pm 0,13	0,008
IJV_MIN_S	0,90 \pm 0,11	0,87 \pm 0,17	0,338
IJV_MAX_O	0,98 \pm 0,11	0,90 \pm 0,15	0,146
IJV_MAX_S	1,0 \pm 0,12	1,00 \pm 0,17	0,969
VCI_CI_O	9,74 \pm 2,92	22,97 \pm 7,57	<0,001
VCI_CI_S	9,18 \pm 3,37	16,68 \pm 4,79	<0,001
IJV_DI_O	11,66 \pm 3,62	23,87 \pm 9,15	<0,001
IJV_DI_S	10,75 \pm 2,86	15,71 \pm 5,82	0,018

Gruplar arası dağılım incelediğinde VCI max önce, VCI max sonra, VCI min önce, IJV min önce ve VCI min sonra değerleri nonresponder grubunda anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Bağımsız t testi sonuçları tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Bağımsız t testi sonuçları

Independent Samples Test					
	t-test for Equality of Means				
	t	p	Ortalama fark	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
CI_O	1,889	,070	,22556	-,01987	,47099
CI_S	-,234	,817	-,0311	-,3044	,2421
SB_O	1,736	,094	4,3889	-,8077	9,5855
SB_S	,603	,552	1,5111	-3,6438	6,6660
DB_O	,234	,817	,5333	-4,1525	5,2192
DB_S	-,052	,959	-,1000	-4,0490	3,8490
MEAN_O	,872	,391	1,8556	-2,5176	6,2287
MEAN_S	,303	,764	,5444	-3,1480	4,2369
KH_O	-1,836	,078	-6,2667	-13,2812	,7478
KH_S	-1,015	,319	-3,3556	-10,1497	3,4386
VCI_MAX_O	4,279	,000	,4842	,2516	,7168
VCI_MAX_S	3,882	,001	,3958	,1862	,6053
VCI_MIN_O	6,530	,000	,6458	,4425	,8491
IJV_MIN_O	2,897	,008	,1503	,0437	,2570
VCI_MIN_S	5,149	,000	,4914	,2952	,6876
IJV_MIN_S	,544	,591	,0338	-,0939	,1615
IJV_MAX_O	1,500	,146	,0824	-,0306	,1954
IJV_MAX_S	-,039	,969	-,0024	-,1323	,1274

Tablo 4.7. NR grubunda PBK öncesi ve sonrası dağılım ve karşılaştırmalar

	NR n =10	
	Ortalama ± ss	p
CI_O/ CI_S	(2,33 ± 0,27) / (2,48 ± 0,27)	<0,001
SB_O/ SB_S	(95,00 ± 5,90) / (94,90 ± 7,12)	0,941
DB_O/ DB_S	(47,70 ± 4,92) / (49,40 ± 5,21)	0,086
MEAN_O/ MEAN_S	(63,30 ± 4,47) / (64,60 ± 4,83)	0,013
KH_O/ KH_S	(95,40 ± 5,75) / (95,20 ± 5,69)	0,830
VCI_MAX_O/ VCI_MAX_S	(2,60 ± 0,15) / (2,59 ± 0,15)	0,840
VCI_MIN_O/ VCI_MIN_S	(2,37 ± 0,15) / (2,38 ± 0,15)	0,599
IJV_MIN_O/ IJV_MIN_S	(0,88 ± 0,11) / (0,90 ± 0,11)	0,166
IJV_MAX_O/ IJV_MAX_S	(0,98 ± 0,11) / (1,0 ± 0,12)	0,184
VCI_CI_O/ VCI_CI_S	(9,74 ± 2,92) / (9,18 ± 3,37)	0,051
IJV_DI_O/ IJV_DI_S	(11,66 ± 3,62) / (10,75 ± 2,86)	0,200

Nonresponder grubunda verilerin grup içi dağılımı incelendiğinde CI sonrası değerleri anlamlı derecede yüksek görülmektedir.(p<0,05). Diğer değişkenler açısından anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Nonresponder grubun t testi sonuçları tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 4.8. NR grubunda t testi sonuçları

Paired Samples Test									
			Paired Differences				t	df	p
			Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
NR	Pair 1	CI_O - CI_S	-,15000	,08498	-,21079	-,08921	-5,582	9	,000
	Pair 2	SB_O - SB_S	,1000	4,1753	-2,8868	3,0868	,076	9	,941
	Pair 3	DB_O - DB_S	-1,7000	2,7909	-3,6965	,2965	-1,926	9	,086
	Pair 4	MEAN_O - MEAN_S	-1,3000	1,3375	-2,2568	-,3432	-3,074	9	,013
	Pair 5	KH_O - KH_S	,2000	2,8597	-1,8457	2,2457	,221	9	,830
	Pair 6	VCI_MAX_O - VCI_MAX_S	,0040	,0610	-,0396	,0476	,208	9	,840
	Pair 7	VCI_MIN_O - VCI_MIN_S	-,0090	,0522	-,0463	,0283	-,546	9	,599
	Pair 8	IJV_MIN_O - IJV_MIN_S	-,0240	,0504	-,0600	,0120	-1,507	9	,166
	Pair 9	IJV_MAX_O - IJV_MAX_S	-,0190	,0418	-,0489	,0109	-1,439	9	,184

Tablo 4.9. R grubunda PBK öcesi ve sonrası dağılım ve karşılaştırmalar

	R	
	n = 18	
	Ortalama ± ss	p
CI_O / CI_S	(2,10 ± 0,32) / (2,51 ± 0,36)	<0,001
SB_O / SB_S	(90,61 ± 6,66) / (93,38 ± 5,91)	0,015
DB_O / DB_S	(47,16 ± 6,18) / (49,50 ± 4,68)	0,012
MEAN_O / MEAN_S	(61,44 ± 5,82) / (64,05 ± 4,39)	0,002
KH_O / KH_S	(101,66 ± 9,84) / (98,55 ± 9,50)	0,001
VCI_MAX_O / VCI_MAX_S	(2,11 ± 0,33) / (2,20 ± 0,30)	0,044
VCI_MIN_O / VCI_MIN_S	(1,72 ± 0,28) / (1,89 ± 0,27)	<0,001
IJV_MIN_O / IJV_MIN_S	(0,73 ± 0,13) / (0,87 ± 0,17)	<0,001
IJV_MAX_O / IJV_MAX_S	(0,90 ± 0,15) / (1,00 ± 0,17)	0,001
VCI_CI_O / VCI_CI_S	(22,97 ± 7,57) / (16,68 ± 4,79)	<0,001
IJV_DI_O / IJV_DI_S	(23,87 ± 9,15) / (15,71 ± 5,82)	<0,001

Responder grubunda verilerin grup içi dağılımı incelendiğinde CI sonra, SB sonra, DB sonra, Mean sonrası değerleri ve KH öncesi değerleri anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p<0,05$). VCI max sonra, VCI min sonra, IJV min sonra ve IJV max sonra değerleri anlamlı derecede yüksek görülmektedir ($p<0,05$). Ayrıca VCI-CI önce ve IJV-DI önce değerleri anlamlı derece yüksek görünmektedir ($p<0,05$). Responder grubun t testi sonuçları tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 4.10. R grubunda t testi sonuçları

Paired Samples Test									
			Paired Differences				t	df	p
			Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
R	Pair 1	CI_O - CI_S	-,40667	,07332	-,44313	-,37020	-23,530	17	,000
	Pair 2	SB_O - SB_S	-2,7778	4,3596	-4,9458	-,6098	-2,703	17	,015
	Pair 3	DB_O - DB_S	-2,3333	3,5314	-4,0894	-,5772	-2,803	17	,012
	Pair 4	MEAN_O- MEAN_S	-2,6111	3,0320	-4,1189	-1,1034	-3,654	17	,002
	Pair 5	KH_O - KH_S	3,1111	3,2700	1,4850	4,7372	4,037	17	,001
	Pair 6	VCI_MAX_O- VCI_MAX_S	-,0844	,1648	-,1664	-,0025	-2,174	17	,044
	Pair 7	VCI_MIN_O- VCI_MIN_S	-,1633	,1150	-,2205	-,1061	-6,023	17	,000
	Pair 8	IJV_MIN_O- IJV_MIN_S	-,1406	,1563	-,2183	-,0628	-3,814	17	,001
	Pair 9	IJV_MAX_O- IJV_MAX_S	-,1039	,1522	-,1796	-,0282	-2,897	17	,010

5. TARTIŞMA

Kritik hastalarda sıvı yükünü değerlendirmek için kullanılan yöntemlerin birçoğu invaziv monitorizasyon yapmayı ve elde edilen verilerin yorumlanması tecrübe gerektirdiğinden yatak başında değerlendirme yapmak zor bir iştir. Bu nedenle genellikle cilt turgoru, kan basıncı, kalp hızı ve idrar çıkışı gibi klinik bulgular dikkate alınarak tedavi yönlendirilir. Ancak, bu klinik değerlendirmeler çoğunlukla güvenilir değildir. Özellikle kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda sıvı durumunu değerlendirmek kritik derecede önemlidir. YBÜ'de dolaşım yetersizliğine çok sık rastlanır, bu nedenle bu hastalarda hemodinamik durumun değerlendirilmesi en üst düzeyde önem taşımaktadır (1). Düşük kalp debisinin bir sonucu olarak dolaşım yetmezliği, yetersiz doku perfüzyonu ve oksijenasyona neden olabilir ki bunlar kardiyovasküler sistemin temel işlevleridir (2). Kalp debisi kardiyak kontraktilite ile belirlendiğinden, vasomotor tonus, intravasküler hacim ve düzeltilmemiş hipovolemi organ hipoperfüzyonunu ve iskemiye artırabilir. Hemodinamik olarak instabil hastalarda sıvı yüklemesi resüsitasyonun ilk basamağı olarak düşünülür, Frank-Starling eğrisine göre preload artışı kardiyak debi artışı ile sonuçlanacaktır (3). Bununla birlikte birçok çalışma, hemodinamik olarak instabil YBÜ hastalarının yalnızca %50'sinin bir sıvı yüklemesine yanıt verdiğini göstermektedir (4). Bu durumda intravasküler sıvı durumu değerlendirmesi hassasiyet içinde sağlanmalıdır. İntravasküler hacim durumunu değerlendirmek için çeşitli statik ve dinamik ölçümler kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan farklı çalışmalar, santral venöz basınç (SVB) ve pulmoner arter kama basıncı (PAKB) gibi statik ölçümlerin ne ön yükü belirlemede, ne de sıvı cevabı ya da cevapsız olmayı ayırt etmede başarılı olamadığını göstermişlerdir. Nabız basıncı değişiklikleri (PPV), sistolik basınç değişiklikleri (SPV), atım hacmi değişiklikleri (SVV), pletismografik dalga biçimi amplitüdündeki solunumsal değişiklikler (Δ POP), nabız değişkenlik indeksi (PVI), vena cava inferior kollapsibilite indeksi (VCI-CI), vena cava superior kollapsibilite indeksi (VCS-CI) ve özellikle son yıllarda araştırılmaya başlanan internal juguler ven distensibilite indeksi (IJV-DI) gibi kardiyopulmoner etkileşimlere dayanan dinamik ölçümlerin ise özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sıvı cevabını öngörmeye daha iyi göstergeler olduğu bildirilmektedir. İntravasküler sıvı durumunu değerlendiren tüm yöntemler,

hemodinamisi bozulmuş olan hastalarda altta yatan nedenin etiyolojisini doğru saptamayı hedeflemelidir. Bunu yaparken de mümkünse noninvaziv olmalıdır, çünkü kritik hastaların takibinde girişimsel işlemlerden kaçınmak, invaziv monitorizasyon yöntemlerini mümkün olan en kısa sürede hastadan ayırmak enfeksiyonla mücadele açısından kritik noktalardan birisidir. Böylece hedefe yönelik tedavi planlaması doğru ve güvenilir olarak yapılacaktır. Literatürde VCI-CI üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır, ancak obezite, barsak gazı, cerrahi girişimler gibi sebepler nedeniyle ölçümü her zaman mümkün olamamaktadır. IJV-DI ölçümü ise nisbeten yeni sayılabilecek bir yöntemdir. IJV'nin USG ile kolay görüntülenebilir olması ve ölçüm yapmak için çok fazla tecrübe gerektirmemesi avantajları arasındadır. Bu nedenle çalışmamızda intravasküler volüm durumunu öngörmede IJV-DI'nin VCI-CI yerine kullanılabilirliğini tespit etmeyi amaçladık. SCCM ve ESICM'in 2016 yılında yaptığı uzlaşma konferansındaki tanımlamalara göre sepsis tanısı alan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara ultrasonik kardiyak output monitörü (USCOM) kullanılarak, 45 derece yarı oturur pozisyonda iken kardiyak indeks ölçümü yapıldı. Bu sırada hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arterial kan basınçları ile kalp atım hızları kaydedildi. Sonrasında hastaların VCI-CI ve IJV-DI ölçümleri yapıldı. Daha sonra hastalara pasif bacak kaldırma testi yapılarak tüm ölçümler tekrar edildi ve kaydedildi. Kardiyak indeks değeri %15 ve üzerinde olan hastalar sıvıya yanıtı, altında kalanlar ise sıvıya yanıtız grup olarak kabul edildi. Hastaların 16 (n=16) tanesi sıvıya yanıtı olarak bulundu. (%57).

Thomas G. V. Cherpanath ve ark'nın yaptığı derlemede (149) PLR testinin sıvı yanıtını öngörmedeki performansının değerlendirildiği 23 çalışma incelenmiştir. Bu literatür taramasındaki sonuçlar incelendiğinde intravasküler sıvı durumu değerlendirmesinde farklı teknikler kullanılmış olmakla birlikte sıvıya yanıtı grubun %40 ile %88 arasında değiştiği görülmektedir (ortalama %53.34). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir sonuç bulunmuş olup sıvıya yanıtı olanlar tüm hastaların %57'sini oluşturmaktadır (n=16). Bu sonuçlardan anlaşılacağı üzere intravasküler volüm değerlendirmesi yapılmadan sıvı resüsitasyonuna karar verilmesi durumunda hastaların yaklaşık yarısına gereksiz volüm yüklemesi yapılmış olacaktır. Bu nedenle hastalara sıvı yüklemesi yapılmadan önce mutlaka intravasküler sıvı durumu değerlendirmesi yapılmasını öneriyoruz.

Sıvı durumu değerlendirmesinin yapıldığı çalışmalarda genellikle belli bir değişkene ait bazal bir ölçüm yapılır, sonrasında hastaya bir miktar sıvı verilerek bu değişkendeki değişim oranına göre hastanın sıvı yanıtlılığı değerlendirilir. Her ne kadar verilen sıvı miktarları az olsa da etkileri geri dönüşümlü olmadığından alternatif bir yöntem olarak hastalara pasif bacak kaldırma testi uygulanması pratikte kullanılmaktadır. Boulain ve ark. (18) tamamen sedatize edilmiş, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, pasif bacak kaldırma ile indüklenen atım hacminde değişiklikler olduğunu ve 300 ml jelatin infüzyonunun kuvvetle korele olduğunu gösterdiler. ($r = 0.89$, $p < 0.001$). Monnet ve ark. (150) spontan solunum aktivitesi ve / veya aritmileri olan 31 mekanik olarak ventilasyonlu hastada PBK'nın %97'lik sensitivite ve %94'lük spesifite ile sıvıya yanıt verme yeteneğini öngördüğünü bulmuşlardır. Lafanchere ve ark. [151] 22 tam sedatize edilmiş ve mekanik ventile edilen kritik hastada benzer bir araştırma yapmışlardır. Aortik kan akımındaki %15'lik bir artışı öngörmek için PBK testinin %90 sensitivitesi ve %83 spesifitesi olduğunu bulmuşlar. Lamia ve ark. (152). mekanik ventile edilen 14 ve spontan soluyan 10 hastada yaptığı çalışmada PLR testinin sıvı yanıtını öngörmeye %77 sensitivite ve %100 spesifite değerlerini buldu ve entübe olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu.

Bu çalışmalarla gösterildiği gibi, PLR testi mekanik ventile edilen ve spontan soluyan hastalarda güvenle kullanılabilir ve kardiyak aritmilerden bağımsızdır. Bununla birlikte, PLR testinin bazı kısıtlılıkları vardır. Bu yöntem, kalp debisinde değişikliklerin sürekli olarak ölçülmesini gerektirir. Monnet ve ark.nın (150) Lamia ve ark. (152) çalışmasında transözefageal Doppler, transtorasikkocardiografi kullandı. Günümüzde kalp debisinin hızlı ve geçerli ölçümü için sayısız yöntem bulunmaktadır (153). Travma hastalarında da PBK testi bazen mümkün olmayabilir.

Tüm bu sonuçlar bize göstermektedir ki sıvı yüklemesi yapmadan etkileri reversible olan PBK testi ile güvenilir bir şekilde hastaların sıvı durumu değerlendirmesi yapılabilir. Bu nedenle biz de çalışmamızda PBK testinin kardiyak indeks üzerindeki sebep olduğu değişimi inceleyerek sıvı yanıtlılığını öngörmeyi amaçladık.

Lamia ve ark. (152)'nin yaptığı çalışmada PBK sırasında sistolik kan basıncı ve ortalama arter basınçlarındaki yükselme anlamlı bulunurken kalp hızındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maizel ve ark.'nın (154) yaptığı çalışmada PBK

sırasında diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncındaki yükseliş anlamlı bulunurken, sistolik kan basıncındaki yükseliş ve kalp hızındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Préau ve ark.'nın (155) yaptığı çalışmada da PBK sonrasında sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarındaki yükseliş anlamlı bulunurken, kalp hızındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda da PBK sonrasında sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarındaki yükseliş responder grubunda anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda VCI-CI için en iyi kesim değeri olarak %13,2 bulduk. Bu değere göre pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100 ve %94 olarak hesaplandı. Fiessel M. ve ark.'nın (156) yaptığı çalışmada septik şok tanılı ve mekanik ventilasyon altındaki 39 hasta incelenmiş. Solunum siklusu sırasında vena cava inferiordaki çap değişiminin %12 üzerinde olduğunda pozitif ve negatif prediktif değerinin sırasıyla %93 ve %92 olarak sıvı yanıtılığını öngördüğünü bulmuşlardır. Çalışmamızda eğer %12 değerini referans alan bir çalışma protokolü yapmış olsaydık elde ettiğimiz verilere göre pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %100 ve %85,7 olacaktı. Moretti ve ark.'nın (157) yaptığı ve subaraknoid hemoraji nedeniyle yoğun bakımda yatan, tam sedatize edilmiş, mekanik ventilasyon altındaki 29 hastanın incelendiği çalışmada VCI için solunum siklusundaki değişim değeri %16 olarak bulunmuş ve bu değer %70,6 sensitivite ve %100 spesifite ile sıvı yanıtılığını öngördüğü ve CVP'nin daha az güvenilir bir prediktör olduğu sonucuna varılmış. Bizim çalışma protokolümüzde %16 değerinin referans almış olsaydık sensitivite %100 spesifite %83,3 olacaktı. Bulduğumuz bu değer literatür ile uyumlu olmamakla birlikte çalışılan hasta grubunun farklı olması bu durumun sebebi olabilir.

Christophe Barbier ve ark.'nın (158) yaptığı çalışmada 20 septik ve mekanik ventilatörde takip edilen hasta değerlendirilmiş. Bu hastalara önce CI, CVP, dIVC, sistolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri yapılmış. Sonrasında 7 ml/kg olacak şekilde %4 modifiye sıvı jelatin 30 dakikalık infüzyon şeklinde sıvı yüklemesi yapılmış ve ilk ölçümler tekrar edilmiş. Hastaların 10 tanesi sıvıya yanıtılı, diğer 10 tanesi sıvıya yanıtısız olarak bulunmuş. dIVC değeri %18 üzerinde olmasının %90 sensitivite ve %90 spesifite ile sıvı yanıtılığını öngördüğü sonucuna varılmış. CVP değerinin ise ne CI ile ne de dIVC ile korelasyonu olmadığı ve sıvı yanıtını öngörmede başarısız olduğu sonucuna varılmış. Jie Zhao ve ark.'nın (159) 42 septik hasta üzerinde yaptığı

çalışmada VCI kollapsibilite indeksi için %12,9 değeri bulunmuş ve bu değere göre sıvı yanıtılığını %100 sensitivite ve spesifite ile gösterdiği sonucuna ulaşılmış.

Sebastian Preau ve ark.'nın (160) yaptığı çalışmada spontan soluyan 90 sepsis hastası değerlendirmeye alınmış. Klinik olarak sıvı verilmesi gerektiği düşünülen durumlarda (hipotansiyon, taşikardi vb.) hastalara 500 ml %4 gelatin verilmiş. Sıvı verilmesi öncesinde ve sonrasında strok volüm indeks (SVI) ve VCI-CI ölçümü yapılmış. Ölçüm sırasında bukkal basınç ölçümü yapılarak hastaların solunum derinliği standardize edilmiş. Hem spontan solunum sırasında hem de standardize solunum sırasında ekspiyum sonu VCI çapı ve VCI-CI ölçümü yapılmış. SVI değerinde %10 ve üzerinde artış gösterenler sıvıya yanıtı kabul edilmiş. Hastaların %55'i (n=50) sıvıya yanıtı, %45'i (n=40) sıvıya yanıtı olarak bulunmuş. Solunum standardize edilerek yapılan VCI-CI ölçümünün %48 ve üzerinde olması %84 sensitivite ve %90 spesifite ile sıvı yanıtını öngördüğü tespit edilmiş. Sonuç olarak spontan soluyan hastalarda basitçe derin inspiyumun standardize edilmesinin VCI-CI'nin doğruluğunu arttırdığı sonucuna varılmış.

Tüm bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere VCI-CI değeri için literatürde %12 ile %40 arasında değişen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hepsinin ortak noktası VCI-CI'nin hastaların sıvı yanıtını öngörmeye güvenilir bir yöntem olarak yatak başında kullanılabilir olduğudur. Bizim çalışmamızda da bulduğumuz %13,2 değerinin sıvı yanıtını öngörmeye %90 sensitivite ve %100 spesifite ile başarılı olduğu sonucuna ulaştık.

VCI-CI ölçümü yatak başında uygulanabilen, sensitivite ve spesifitesi yüksek, non-invaziv bir yöntem olmakla birlikte obezite, barsak gazı, intratorasik gaz varlığı, yeni geçirilmiş laparotomi gibi klinik kullanımını güçleştiren durumlar vardır. Bu durumlarda yatak başında uygulanabilecek, güvenilirliği yüksek, non-invaziv yöntem alternatifleri olarak son yıllarda IJV-DI ölçümü araştırılmaya başlanmıştır. Guarracino ve ark.'nın (161) yaptığı çalışmada mekanik ventilator tedavisi altındaki 50 septik hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara arter kanülü yerleştirilmiş ve Most Care sistemi ile CI, PPV, kalp hızı, OAB ölçümleri ayrıca santral kataterden CVP ölçümleri yapılmış. Ayrıca IJV-DI ölçümü yapılmış. Sonrasında hastara 7 ml/kg dozunda kristalloid verilerek ölçümler tekrar edilmiş. CI ölçümü %15 ve üzerinde artanlar sıvıya yanıtı, altında kalanlar sıvıya yanıtı olarak iki gruba ayrılmış. Bu hastaların

%60'ı (n=30) sıvıya yanıtli olarak bulunmuş. PPV değeri %12,5 üzerinde olması %96 sensitivite ve %55 spesifite ile sıvı yanıtli grubu öngördüğü tespit edilmiş. IJV-DI değeri %18 ve üzerinde olduğunda %80 sensitivite, %95 spesifite ile öngördüğü tespit edilmiş. Her ikisi birlikte kullanıldığında ise sensitivite %100, spesifite %95 olarak bulunmuş.

Fabiano Broilo ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada mekanik ventilatör tedavisindeki 39 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların mekanik ventilator ayarları standardize edildikten sonra VCI-CI ve IJV-DI değerleri ölçülmüş. Bu değerler hesaplanırken 2 farklı method kullanılmış. Method A'da [(maksimum çap- minimum çap)/minimum çap]*100 formülü kullanılırken method B'de [(maksimum çap- minimum çap)/ ortalama çap]*100 formülü kullanılmış. Method A'da VCI-CI için en iyi kesim değeri %18, method B'de ise %12 olarak kabul edilmiş. Bu ölçümler sonucunda method A'ya göre hastaların 16'sı sıvıya yanıtli olarak tespit edilmiş. Method B'ye göre ise 14 hasta sıvıya yanıtli olarak bulunmuş. IJV-DI için se method A'ya göre en iyi kesim değeri %18.92 alındığında sıvı yanıtli grubu %100 sensitivite, %76 spesifite ile öngördüğü, method B'ye göre en iyi kesim değeri %11.86 alındığında sıvı yanıtli grubu %100 sensitivite, %72 spesifite ile öngördüğü tespit edilmiş. Bu sonuçlara dayanarak IJV ve VCI kollapsbilite indeksleri arasında iyi bir korelasyon olduğu sonucuna varılmış. Biz de çalışmamızda IJV CI'nin en iyi kesim değeri olara 13,5 değerini bulduk. Bu değere göre sensitiviteyi %90, spesifiteyi %89 olarak belirledik. Literatürdeki %18 değerinin çalışmamızdaki hastalar için kesim noktası olarak belirleyecek olsaydık sensitivite %90, spesifite %79 olacaktı. Bulduğumuz bu değerler literatür ile uyumlu gözükmektedir. VCI ve IJV CI değerleri aynı anda kullanıldığında ise %100 sensitivite ve spesifite ile sıvı yanıtlilığını öngördüğünü belirledik.

6. SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakacak olursak çalışmayı yaparken kullanmış olduğumuz ultrasonografik kardiyak output monitörü ve ultrasonografi cihazı ile yapılan ölçümlerin sonuçları kullanıcının tecrübesiyle değişkenlik gösterebilir. Bu durumu standartize etmek hata payını en aza indirebilmek için tüm ölçümler aynı klinisyen tarafından yapılmıştır. Özellikle internal juguler venden ölçüm yapılırken yapılacak küçük bir basınç değişikliği bile sonuçları etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Ayrıca hasta grubumuz nisbeten küçük olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bununla birlikte internal juguler venin kolay görüntülenebilir olması ve çok kısa bir eğitimle öğrenilebilir ve uygulanabilir olması çalışmanın avantajlarından. Çalışmamızda IJV-DI'nin mekanik ventilatör tedavisi altındaki sepsis tanılı hastalarda sıvı durumu değerlendirmesinde güvenilir sonuçlar verdiği kanısına vardık. IJV-DI'nin yatak başında sıvı durumu değerlendirmesinde VCI-CI ölçümüne alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde konu üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcut bulunmaktadır. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için daha geniş hasta grupları üzerinde çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. M.R.Pinsky, "Hemodynamic evaluation and monitoring in the icu," *Chest*, vol. 132, no. 6, pp. 2020–9, 2007
2. D. L. Bredle and K. Reinhart, "Critical oxygen delivery in patients with sepsis" *JAMA: the journal of the American Medical Association*, vol. 271, no. 15, pp. 1158–9, 1994.
3. K. Murakawa and A. Kobayashi, "Effects of vasopressors on renal tissue gas tensions during hemorrhagic shock in dogs," *Critical care medicine*, vol. 16, no. 8, pp. 789–92, 1988.
4. F. Michard and J. L. Teboul, "Predicting fluid responsiveness in icu patients: a critical analysis of the evidence," *Chest*, vol. 121, no. 6, pp. 2000–8, 2002.
5. A. L. Rosenberg, R. E. Dechert, P. K. Park, and R. H. Bartlett, "Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ardsnet tidal volume study cohort," *J Intensive Care Med*, vol. 24, no. 1, pp. 35–46, 2009.
6. S. Brandt, T. Regueira, H. Bracht, F. Porta, S. Djafarzadeh, J. Takala, J. Gorrasi, E. Borotto, V. Krejci, L. B. Hildebrand, L. E. Bruegger, G. Beldi, L. Wilkens, P. M. Lepper, U. Kessler, and S. M. Jakob, "Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models," *CritCare*, vol. 13, no. 6, p. R186, 2009.
7. S. Brandt, T. Regueira, H. Bracht, F. Porta, S. Djafarzadeh, J. Takala, J. Gorrasi, E. Borotto, V. Krejci, L. B. Hildebrand, L. E. Bruegger, G. Beldi, L. Wilkens, P. M. Lepper, U. Kessler, and S. M. Jakob, "Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models," *CritCare*, vol. 13, no. 6, p. R186, 2009. [7] D. Payen, A. C. de Pont, Y. Sakr, C. Spies, K. Reinhart, and J. L. Vincent, "A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure," *Crit Care*, vol. 12, no. 3, p. R74, 2008.

8. E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, and M. Tomlanovich, "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock," *The New England journal of medicine*, vol. 345, no. 19, pp. 1368–77, 2001.
9. M. Levy, W. Macias, J. Russell, M. Williams, B. Trzaskoma, E. Silva, and J. L. Vincent, "Failure to improve during first day of therapy is predictive of 28day mortality in severe sepsis," *Chest*, vol. 124, no. 4, 2004.
10. M. J. Dubois, C. Orellana-Jimenez, C. Melot, D. De Backer, J. Berre, M. Leeman, S. Brimiouille, O. Appoloni, J. Creteur, and J. L. Vincent, "Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study," *Critical care medicine*, vol. 34, no. 10, pp. 2536–40, 2006.
11. JL Teboul et le groupe d'experts de la SRLF: Recommandations d'experts de la SRLF: "Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire". *Ann Fr d'Anesth de Réan* 24: 568-576, 2004.
12. Pinsky MR: Assessment of indices of preload and volume responsiveness, *Curr Op Crit Care* 11: 235-239, 2005.
13. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation, *Anesthesiology* 103: 419-28, 2005.
14. Michars F, Teboul JL: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 4: 282-289, 2000.
15. P. E. Marik, R. Cavallazzi, T. Vasu, and A. Hirani, "Dynamic changes in arterial wave form derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature," *Crit Care Med*, vol. 37, no. 9, pp. 2642–7, 2009.
16. A. Kramer, D. Zygun, H. Hawes, P. Easton, and A. Ferland, "Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery," *Chest*, vol. 126, no. 5, pp. 1563–8, 2004.

17. S. Maguire, J. Rinehart, S. Vakharia, and M. Cannesson, "Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intra operative applicability in a north American academic center," *Anesth Analg*, vol. 112, no. 1, pp. 94–6, 2011.
18. T. Boulain, J. M. Achard, J. L. Teboul, C. Richard, D. Perrotin, and G. Ginies, "Changes in bp induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients," *Chest*, vol. 121, no. 4, pp. 1245–52, 2002.
19. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. *Statistical Brief #160. Healthcare cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. August 2013.
20. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long – term survivor ship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-1077.
21. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-1174.
22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
23. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care — reasons for caution. *N Engl J Med*. 2014; 370 (18):1673-1676.
24. Shiramizo, S.C.; Marra, A.R; Durao, et al. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting *PLoS One*, 2011, 6(11),e26790.
25. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801 – 810.

26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
27. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-10.
28. Bone, Roger C., et al. "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
29. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:77–84.
30. Vincent JL, Sepsis Definitions: Time for Change. *Lancet* 2013; 381:774-5.
31. Yalçın AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *J Chemother.*1997; 9:411-4.
32. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1): S10- S32.
33. Christopher W, Seymour, Vincent X. Liu et al. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septik Shock(Sepsis-3) *JAMA* 2016;315:762-74.
34. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association.* 2001; 286(14): 1754-8.
35. Liu V, Morehouse JW, Soule J, Whippy A, Escobar GJ. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:466-473.

36. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
37. 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;348:1546-54.
38. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108-21.
39. Doğanay M. Sepsis. Willke Topçu A, Söyletir G. Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobal Tıp Kitabevleri, 2002:621-636.
40. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, ve ark. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fung.
41. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344-53.
42. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organism: evaluation for 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:866.
43. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
44. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26:64-74.

45. Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine*, 2013; 41:1167-74.
46. Karakurt Z, Yarkin T, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin Ö, Soğukpınar Ö, et al. Implication of a Sepsis Protocol in a Respiratory Intensive Care Unit: A 12 Month Experience - Original Investigation. *Journal of Medical and Surgical Intensive Care Medicine* 2010;2.
47. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz? *ANKEM Derg* 2006; 20:40-40.
48. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:485-501.
49. ProCESS Investigators, D. M. Yealy, J. A. Kellum et al., "A randomized trial of protocol-based care for early septic shock," *The New England Journal of Medicine* 2014; 370:1683–93.
50. Heublein S, Hartmann M, Hagel S, Hutagalung R, and Brunkhorst FM, "Epidemiology of sepsis in German hospitals derived from administrative databases," *Infection* 2013; 17: 71-2.
51. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:3-9.
52. Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araujo S, Falcao AL, Terzi RG. Multiple organ failure in septic patients. *Braz J Infect Dis* 2001;5:103-10.
53. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881
54. Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276.
55. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med.* 1992; 93:283-8.

56. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 1983;5:54.
57. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. London: Mosby; 2004:613-627.
58. DOĞANAY, M. Sepsis yeni tanımlar ve patogenez. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derg*, 1996; 1: 3-10.
59. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-469.
60. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:345.
61. Hayashi, Fumitaka, et al. "The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5." *Nature* 2001; 410: 1099-103.
62. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43.
63. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, et al. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46:97.
64. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:376.
65. Pinsky, M. R., Vincent, J. L., Deviere, J., Alegre, M., Kahn, R. J., & Dupont, E. (1993). Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *CHEST journal*, 103:565-575.
66. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Inflammation and Repair*. Robbins, *Pathologic Basis of Disease*. 8 th ed. WB Saunders Company Philadelphia, 2000:25-45. Szabo, Gyongyi, Karen Kodys, and Carol L. Miller-Graziano.

- "Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc γ RI cross-linking stimulation." *Journal of clinical immunology* 11.6 (1991): 326-335.
67. Szabo, Gyongyi, Karen Kodys, and Carol L. Miller-Graziano. "Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc γ RI cross-linking stimulation." *Journal of clinical immunology* 11.6 (1991): 326-335.
 68. Bone, Roger C. "Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)." *Annals of internal medicine* 1996; 125: 680-7.
 69. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058 -66.
 70. Riedemann, Niels C., et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *The Journal of clinical investigation*, 2002; 110: 101-8.
 71. Piagnerelli, M., Vincent, J. L., Boudjeltia, K. Z., Brohee, D., & Vanhaeverbeek, M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in nent in septic patients." *Oxygen Transport To Tissue XXIII*. Springer US, 2003. 109-14.
 72. McGown, Caroline C., et al. "ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase." *Microvascular research* 2011,81: 281-8.
 73. Kirschenbaum, Linda A, Aziz M, et al. "Influence of rheologic changes and platelet–neutrophil interactions on cell filtration in sepsis." *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; 161: 1602-7.
 74. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:143.

75. Coopersmith, Craig M, Stromberg PE, et al. "Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis." *Jama* 2002; 287: 1716-21.
76. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781.
77. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.
78. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.
79. Hakim, Raymond M., Rebecca L. Wingard, and Robert A. Parker. "Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure." *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 1338-42.
80. Joannes-Boyau, Olivier, et al. "High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial." *Intensive care medicine* 2013; 39: 1535-46.
81. Iacobone, Emanuele, et al. "Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis." *Critical care medicine* 2009; 37: 331-6.
82. Hasta Muayenesi ve Kliniğe Giriş (Ed: Gümüşdiş G.), Ege Üniversitesi TıpFakültesi Yayın No. 150, 2000.
83. Rice TW, Wheeler AP. Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003; 20:184-93.
84. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, ve ark. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-906
85. Munford, R. S., & Suffredini, A. F. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005, 906-26.

86. Gearhart, Michelle M., and Shilpa K. Parbhoo. "Hyperglycemia in the critically ill patient." AACN Advanced Critical Care 2006; 17: 50-5.
87. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000;283:1038-45.
88. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. Ann Surg 1996;224:97-102.
89. Raitakari, M., Mansikkaniemi, K., Marniemi, et al. "Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study." Journal of internal medicine 2005; 258: 428-34.
90. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrobial Agents 2002; 20: 1-9.
91. Casserly, Brian, Richard Read, and Mitchell M. Levy. "Multimarker panels in sepsis." Critical care clinics 2011; 27: 391-405.
92. Braithwaite S. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. Crit Care Med 2000;28:586-8.
93. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. Clin Chem Lab Med 2000;38:989-95.
94. Simon L, Gauvin F, Amre DK, 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.
95. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009;37:1670-7

96. Nathan I, Shapiro MD, Michael D et al. Serum Lactat as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection. *Annals of Emergency Medicine* 2005;45:524-8.
97. Akbar SR, Long DM, Hussain K, et al. Hyperuricemia: An Early Marker for Severity of Illness in Sepsis. *Int J Nephrol*;2015;301021; p8
98. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1): S10- S32.
99. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466-94
100. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
101. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
102. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
103. Schetz M. Vasopressors and the kidney. *Blood Purif* 2002;20:243-51.
104. Baykal Y. MOYS da nötrofillerin rolü. *Sepsiste yeni ufuklar*. (ed: Erikçi S.). 2007;14-24.
105. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
106. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med*. 2013;41:580-637.

107. Mebazza A. Why would I want to measure cardiac output or stroke volume in shock?. 8th International Consensus Conference Paris, 2006.
108. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S451-4
109. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6%hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9%NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94.
110. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
111. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
112. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
113. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977;3:47-53.
114. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67
115. Johan Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Crit Care* 2002; 6:102-5
116. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39

117. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
118. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *CritCare Med* 2012;40:3251-76.
119. Marik, Paul E., et al. "Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients. *Critical Care Medicine.*" *Critical care medicine* 2008: 36;1937-49.
120. Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008-17.
121. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
122. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006;10:R11.
123. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S562-70.
124. Marik PE, Monnet X, Teboul JL (2011) Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1:1
125. Magder S (1992) Shock physiology. In: Pinsky MR, Dhainaut JF (eds) *Physiological foundation of critical care medicine*. Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 140–160 4. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG (1973) *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*. Saunders, Philadelphia

126. Hütteman E, Schelenz C, Kara F, Chatzinikolau K, Reinhart K: The use and safety of transoesophageal echocardiography in the general ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 826-37, 2004
127. Sakka SG, Meire Hellmann A, Reinhart K: Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Medicine* 26 (2): 180-187, 2000
128. JL Teboul et le groupe d'experts de la SRLF: Recommandations d'experts de la SRLF: Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Ann Fr d'Anesth de Rean* 24: 568-576, 2004
129. Pinsky MR: Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr Op Crit Care* 11: 235-239, 2009
130. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 103: 419-28, 2005
131. Michard F, Teboul JL: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation, *Crit Care* 4:282-289,2000
132. Massumi RA, Mason DT, Vera Z, Zelis R, Otero J, Amsterdam EA: Reversed pulsus paradoxus. *N Eng J Med* 289: 1272-5, 1973
133. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherperel P: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis induced hypotension. *Anesthesiology* 89 (6): 1313-1321, 1998
134. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 134-138, 2000
135. Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger Barnea B: A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 11: 783-793, 1983

136. Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger Barnea B: A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 11:783-793,1983
137. Marx G, Cope T, McCrossan L, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, Leuwer M,: Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patient severe sepsis, *Eur J Anaesth* 21: 132-138,2004
138. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A: Predicting fluid responsiveness in patient undergoing cardiac surgery: functional hemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 95: 746-755, 2005
139. Feissel M, Michard F, Mangin I: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in critically ill ventilated patients with septic shock. *Chest* 119: 867-873:2001
140. Monnet Xi Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL,: Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* 31: 1195-1201,2005
141. Viellard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauched A, Jardin F: Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular output during respiratory support. *Anesthesiology* 95: 1083-1088,2001
142. Viellard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F: Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 30: 1734-1739, 2004
143. Machero Delgado E, Decaro M, Marik PE. Inferior vena cava variation compared to pulse contour analysis as predictors of fluid responsiveness: A prospective cohort study. *J Intensive care Med* 2011;26: 116-124
144. Muller L, Bobbia X, Toumi M, Lauart G, Molinari N, Ragonnet B, Quintard H, Leone M, Zoric L, Lefrant JY, the AzuRea Group. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously

breathing patients with acute circulatory failure: Need for a cautious use. *Crit Care* 2012;16:R188

145. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill. *Crit Care Med* 34(5): 1402-1407,2006
146. Phillips RA, Dadd MJ, Gill RW, West MJ, Burstow DJ. Transcutaneous Continuous Wave Doppler Cardiac Output Monitoring: A Feasibility, Reliability and Reproducibility Study. The University of Queensland and The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia and CSIRO, Australia
147. Knobloch K, Lichtenberg A, Winterhalter M, Ruhparwar A, Pichlmaier M, et al. Non – Invasive Cardiac Output by Two – Dimensional Independent Doppler During and After cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1479-84
148. Tan HL, Pinder M, Parsons B, Roberts and van Heerden PV. Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* Page 1 of 5. Jan 14. 2005
149. Thomas G. V. Cherpanath, MD; Alexander Hirsch, MD, PhD; Bart F. Geerts, MD, PhD; Wim K. Lagrand, MD, PhD; Mariska M. Leeflang, PhD; Marcus J. Schultz, MD, PhD; A. B. Johan Groeneveld, MD, PhD: Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials, *Crit. Care Med.*, volume 44, number 5, may 2016
150. X. Monnet, M. Rienzo, D. Osman, N. Anguel, C. Richard, M. R. Pinsky, and J. L. Teboul, “Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill,” *Crit Care Med*, vol. 34, no. 5, pp. 1402–7, 2006
151. A. Lafanechere, F. Pene, C. Goulenok, A. Delahaye, V. Mallet, G. Choukroun, J. D. Chiche, J. P. Mira, and A. Cariou, “Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients,” *Critical care*, vol. 10, no. 5, p. R132, 2006.

152. B. Lamia, A. Ochagavia, X. Monnet, D. Chemla, C. Richard, and J. L. Teboul, "Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity," *Intensive Care Med*, vol. 33, no. 7, pp. 1125–32, 2007
153. C. K. Hofer, M. T. Ganter, and A. Zollinger, "What technique should i use to measure cardiac output?" *Current opinion in critical care*, vol. 13, no. 3, pp. 308–17, 2007
154. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, et al: Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med* 2007; 33:1133–1138
155. Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, et al: Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2010; 38:819–825
156. Feissel M1, Michard F, Faller JP, Teboul JL: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1834-7. Epub 2004 Mar 25
157. Moretti R1, Pizzi B.: Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Aug;13(1):3-9. doi: 10.1007/s12028-010-9356-z
158. Christophe Barbier, Yann Loubières, Christophe Schmit, Jan Hayon, Jean-Louis, Ricome François Jardin, Antoine Vieillard-Baron: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients, *Intensive Care Med* (2004) 30:1740–1746 DOI 10.1007/s00134-004-2259-8
159. Jie Zhao, Guolin Wang.: Inferior Vena Cava Collapsibility Index is a Valuable and Non-Invasive Index for Elevated General Heart End-Diastolic Volume Index Estimation in Septic Shock Patients. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3843-3848 DOI: 10.12659/MSM.897406

160. Sebastien Preau, MD, PhD; Perrine Bortolotti, MD; Delphine Colling, MD; Florent Dewavrin, MD; Vincent Colas, MD; Benoit Voisin, MD; Thierry Onimus, MD; Elodie Drumez, BST; Alain Durocher, MD; Alban Redheuil, MD, PhD; Fabienne Saulnier, MD: Diagnostic Accuracy of the Inferior Vena Cava Collapsibility to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients With Sepsis and Acute Circulatory Failure, Crit. Care Med., March 2017
161. Guarracino F, Ferro B, Forfori F, Bertini P, Magliacane L, Pinsky MR. Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients. Crit Care. 2014;18(6):647
162. Fabiano Broilo, Andre Meregalli, Gilberto Friedman: Right internal jugular vein distensibility appears to be a surrogate marker for inferior vena cava vein distensibility for evaluating fluid responsiveness, Rev Bras Ter Intensiva. 2015;27(3):205-211