



TC  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN SEPSİSLİ  
HASTALARDA İMMUNGLOBULİN G-M-A  
KOMBİNASYONUNUN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Dr. Selcen KÜTÜK**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Lütfi YAVUZ**

**ISPARTA, 2011**



TC  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN SEPSİSLİ  
HASTALARDA İMMUNGLOBULİN G-M-A  
KOMBİNASYONUNUN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Dr. Selcen KÜTÜK**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Lütfi YAVUZ**

**ISPARTA, 2011**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşturulmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimime büyük katkıda bulunan danışman hocam Doç. Dr. LütfiYAVUZ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, değerli hocalarım Prof. Dr. Füsun EROĞLU, Prof. Dr. Sadık ÖZMEN, Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR, Doç. Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Tülay TUNÇER PEKER, Yrd. Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, tüm Yoğun Bakım, Ameliyathane çalışanlarına;

Tez çalışmama yardımlarından dolayı Nazan SAĞLAM, Betül ŞAVRAN, Salih BEDE,

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama;

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her konuda destek olan sevgili eşime, kızıma ve oğluma

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

**Dr. Selcen KÜTÜK**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>v</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ.....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Etyoloji.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.3.1. Sepsis İçin Predispozan Faktörler.....	7
2.4. Fiziopatoloji.....	7
2.5. Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	10
2.5.1. Sepsis Tanı Kriterleri.....	10
2.6. Böbrek Fonksiyon Testleri.....	12
2.7. Sepsis ve Böbrek.....	18
2.7.1. Sepsiste ve Septik Şokta Renal Hemodinamik Değişiklikler.....	18
2.8. Prognoz.....	20
2.8.1. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler.....	20
2.9. Tedavi.....	21
2.9.1. İmmunglobulin G-M-A Kombinasyonu (Pentaglobin).....	24
2.10. APACHE Skorlama Sistemi.....	25
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. Demografik Özellikler.....	29
4.2. APACHE II, BUN, Kreatinin Değerleri.....	30
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>33</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>38</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABY</b>	:Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACCP</b>	:American College of Chest Physicians
<b>APACHE</b>	:Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation
<b>APC</b>	:Aktive Protein C
<b>APS</b>	:Akut Fizyoloji Skoru
<b>ARDS</b>	:Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>CAM</b>	:Amoksisilin + Klavulanik asid
<b>DIC</b>	:Disseminated Intravascular Coagulation
<b>DM</b>	:Diabetes Mellitus
<b>FDA</b>	:Food and Drug Administration
<b>GCS</b>	:Glasgow Koma Skoru
<b>GIS</b>	:Gastro İntestinal Sistem
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	:İnterferon gama
<b>Ig</b>	:İmmünglobulin
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>İV</b>	:İntravenöz
<b>IVIG</b>	:İntravenöz immun globülin
<b>KBY</b>	:Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KKY</b>	:Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>LPS</b>	:Lipopolisakkarit
<b>MODS</b>	:Multiorgan Dysfunction Syndrome
<b>MRSA</b>	:Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
<b>NO</b>	:Nitrik Oksit
<b>PAF</b>	:Platelet Activating Factor
<b>PMNL</b>	:Polimorfonükleer lökositler
<b>SAM</b>	:Sulbaktam + Ampisilin
<b>SCCM</b>	:The Society of Critical Care Medicine
<b>SIRS</b>	:Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>SOAP</b>	:Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients

<b>SPSS</b>	:Statistical Package For Social Sciences
<b>SS</b>	:Standart sapma
<b>SVR</b>	:Sistemik damar direnci
<b>TNF--<math>\alpha</math></b>	:Tümör Nekrozis Faktör-alfa
<b>TÖ</b>	:Tedavi öncesi
<b>TS</b>	:Tedavi sonrası
<b>YBÜ</b>	:Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sepsiste İnflamatuar Mediyatörler .....	9
Tablo 2. Kan Testleri .....	16
Tablo 3. Tüm olguların demografik özellikleri, mortalite dağılım ve hızları .....	29
Tablo 4. Yatış Tanılarına Göre Olguların Dağılımı.....	29
Tablo 5. Ig G-M-A Kombinasyonu (Pentaglobin®) Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Olguların APACHE II, BUN, Kreatinin Değerlerinin Dağılımı ve Değişimlerin İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri .....	31

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. APACHE II değer dağılımı, standart hata ve eğilim çizgisi (*p<0,0001) .....	31
Grafik 2. BUN değer dağılımları, standart hata ve eğilim çizgisi (p=0,160).....	32
Grafik 3. Olguların kreatinin değer dağılımları, standart hata ve eğilim çizgisi (p=0,013) .....	32



## 1. GİRİŞ

İnfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, tanı yöntemleri ve teknolojideki gelişmelere rağmen özellikle şok ve multiorgan sistem yetersizliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablodur (1, 2). Son yıllarda tedavideki önemli gelişmeler ile masif hemoraji, majör travma, nekrotizan pankreatit gibi ciddi, tıbbi ve cerrahi durumlarda hastaların kardiyovasküler kollaps, akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ya da böbrek yetmezliği nedeni ile erkenden kaybedilmelerini önlemiş, ancak hastanın geç dönemde kaybedilmesine yol açan yeni problemler; ağır sepsis, septik şok ve sonrasında çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) ortaya çıkmıştır (3). Organ yetmezlikli ciddi sepsis tanısı almış bu olgularda mortalitenin yüksek olmasının birçok nedeni vardır. Daha fazla yoğun tedavi uygulanması, daha fazla immün süpresyon yapabilen tedavi protokollerinin varlığı, endotrakeal entübasyon, intravasküler ve üriner kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin daha sık kullanılması, antibiyoterapiye dirençli patojenlerin artması bu nedenlerin arasında sayılabilir (4, 5).

Son yıllarda hastalıkların tanı ve tedavilerindeki gelişmelere paralel olarak sepsis ve septik şokun tanı ve tedavi protokollerinde de gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelere paralel olarak sepsis tedavisinde yeni ajanlarla ilgili klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan Aktive Protein C (APC) ve immünglobulinler (Ig) ile yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından klinik kullanımına 2001 yılında izin verilen APC ile yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; konvansiyonel sepsis tedavisine APC eklenmesinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (6).

Ağır sepsiste tedaviye Ig eklenmesinin mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (7, 8). Özellikle IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun (Pentaglobin®) standart ağır sepsis tedavisine eklenmesinin mortaliteyi azalttığı yönünde son yıllarda yapılmış çalışmalar öne çıkmaktadır (8).

İntravenöz Ig etkileri lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemektir. IgM'den zengin Ig olan Ig G-A-M aynı etkileri yapmaktadır.

Bu çalışmada, 2005-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım nitesinde (YB) sepsis tanısıyla tedavi gören olgularda, klasik antibiyoterapiyi de içeren konvansiyonel sepsis tedavisi ile bu tedaviye eklenen IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun böbrek fonksiyon testleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Sepsis; sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır (4). Sepsis, daha önce steril olan dokularda bulunan mikroorganizmaya sistemik konak yanıtıdır. Sepsis ciddi infeksiyonlarla ilişkilidir ve infeksiyonun primer kaynağından uzakta son organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Sepsis tanısının konulabilmesi için hastada sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) en az iki kriterinin karşılanmış olması ve şüphelenilen veya kanıtlanmış infeksiyon kaynağı olması gerekmektedir.

### 2.1. Tanımlar

Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır.

**American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM)** 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir;(1)

**İnfeksiyon:** Normalde steril olan konak dokularında mikroorganizmanın bulunmasıdır. Konağın inflamatuvar cevabının olması şart değildir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.

**Bakteriyemi:** Kanda bakteri bulunmasıdır. Kültürle doğrulanabilir. Ancak bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler enfeksiyon dışında geçici bir süreçtir.

**Sepsis:** Enfeksiyonun klinik bulguları ve enfeksiyona sistemik cevap (SIRS) bulgularından en az iki veya daha fazlasının olmasıdır.

### SIRS Bulguları:

- Vücut ısının 38°C'nin üstünde veya 36°C'nin altında olması.
- Kalp atım hızının 90 atım/dk üstünde olması.
- Solunum hızının 20/dk üstünde veya PaCO<sub>2</sub> 32mmHg altında olması.
- Beyaz küre sayısının 12000/mm<sup>3</sup> üstünde, 4000/mm<sup>3</sup> altında ve/veya periferik yaymada % 10 üstünde immatür band formunun bulunması.

**Ağır Sepsis (Severe Sepsis):**Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon veya perfüzyon anormallikleri olabilir.

**Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi veya hipotansiyonun diğer nedenleri olmaksızın bilinen sistolik kan basıncının bazal değerinin 40 mmHg veya daha fazla aşağı düşmesidir.

**Septik Şok:** Sepsiste yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.

**Refrakter Septik Şok:** Bir saatten daha uzun süren ve sıvı replasmanı ve vazopressör ajanlarla farmakolojik tedaviye cevap vermeyen septik şoktur.

**Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS):** Sepsis gibi enfeksiyöz veya yanık ve pankreatit gibi nonenfeksiyöz klinik durumlara karşı gelişen bir cevaptır. Son zamanlarda bu terim daha çok kullanılmaktadır. Bu durumda sepsis sendromu, SIRS'un alt kümesi olarak düşünülebilir.

**Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS):** Akut hastalık tablosu içinde olan bir hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz hemostaz sağlanamaz.

Sepsis geliştiği yere göre, toplum kökenli sepsisler ve hastane kökenli (nozokomiyal) sepsisler olarak ayrılır. Bir hastada hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliği nozokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir. Hastaların hastaneye yatışından 72 saat sonra ortaya çıkan sepsis tablosu da nozokomiyal sepsis olarak değerlendirilir (9).

## 2.2. Etyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir (5). Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle enfektif olarak oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi nonenfeksiyöz olaylarda da gelişebilmektedir. Non-infeksiyöz sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir (10).

SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar; (11)

### 1. İnfeksiyon

2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (E.coli), *Streptococcus pneumoniae* (S.pneumoniae) ve *Staphylococcus aureus* (S.aureus)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif (+) bakteriler ön planda olup sıklıkla S.aureus ve *Streptococcus pyogenes* (S.pyogenes) etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram (+) bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. 1960, 70 ve 80'li yıllarda gram negatif (-) bakteriler gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (12).

Etken mikroorganizmalar ve sıklıkları şu şekildedir;

1. Gram(-) bakteriler: E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas (% 50-60)
2. Gram (+) bakteriler: S.aureus, S.pneumonia, S.epidermis (% 35-40)
3. Mantarlar: En sık kandida olmak üzere (% 3-5)
4. Bunların yanı sıra virüsler, riketsialarda etken olabilir (13, 14).

Gram (-) bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark. yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin Gram (+) koklar, hastane ve yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin Gram (-) bakteriler olduğu bildirilmektedir (15). Martin ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram (-) bakteriler en sık etken iken 2000 yılında Gram (+) bakterilerin daha sık (% 52.1) etken olduğu bildirilmiştir (9). Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplardan sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium* türleridir. Diğer anaeroplardan daha az

sıklıkla sepsis etkenidirler (7). Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta kandida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir (10).

### 2.3. Epidemiyoloji

Son 100 yılda sepsis epidemiyolojisinde birçok değişiklik olmuştur. Bununla beraber tanımlamaların değişmesi, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine rağmen sonuç aşağı yukarı bellidir. Bugünkü bilgiler ABD'de yılda 750.000 sepsis vakasının görüldüğünü ve yaklaşık mortalite hızının % 29 olduğunu göstermektedir (16). Avrupa'da yapılan "Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients" (SOAP) çalışmasında yoğun bakım hastalarında sepsis görülme sıklığının %35'in üzerinde olduğu ve mortalitenin de % 27 olduğu bildirilmiştir (17). Dünyadaki tüm hastanelerde sepsisin görülme sıklığı artmaktadır. Martin ve ark. (9) ABD'de ciddi sepsis sıklığını araştırmışlar ve 1979'da 100.000 kişi içerisinde 83 iken 2000 yılında görülme sıklığının 100.000 kişide 240'a çıktığını göstermişlerdir. Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13.6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır (12).

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki 7 yıllık dönemdeki gram (-) bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bulunmuştur (18). Yine Türkiye'de yapılan sürveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı % 7,6 olarak saptanmıştır (12).

Sepsise neden olan infeksiyon kaynağı zamanla değişmiştir. 1990 yılından önce batın primer kaynakken son yıllarda akciğerler kaynak olmaya başlamıştır (19). Son çalışmalar pnömoninin sepsis ile en fazla ilişkili infeksiyon olduğunu göstermiştir (% 40). Pnömoniye intraabdominal infeksiyon (% 20), kateter infeksiyonu ve primer bakteriyemi (% 15) ile idrar yolu infeksiyonu (% 10) takip etmektedir (16, 20, 21).

Ciddi sepsis ve septik şokun mikrobiyolojisi de zamanla değişmiştir. Geçmişte gram (-) organizmalar sıklıkla etken iken günümüzde gram (+) ve gram (-) organizmaların oranı birbirine yaklaşmıştır (19).

Sepsis, hastanede gelişen yani nozokomiyal ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; S.aureus ve E.coli'dir. S.aureus için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. E.coli sepsisi ise en sık üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (22).

### **2.3.1. Sepsis İçin Predispozan Faktörler**

#### **Konağa Ait Faktörler**

1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal infeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi

#### **Terapötik Faktörler**

1. YBÜ'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv katater ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

### **2.4. Fiziopatoloji**

Sepsisteki fiziopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler,

endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Sepsisteki olaylar zinciri bakteriyemi ile başlar. Gram (-) mikroorganizmaların dış membranındaki lipopolisakkarit (LPS) veya endotoksinler, retiküloendotelyal sistemle ilişkileri sonucu septik duruma neden olurlar. Bu ilişkide lipit A kısmı anahtar rol oynar (10, 23, 24). Sepsis patofizyolojisi, inflamasyon reaksiyonu zinciridir. Bu kaskadda başlıca rol oynayan mediyatör “tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )”dır. Ancak TNF- $\alpha$ , gram (-) infeksiyonlara spesifik değildir, başka mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda da salınır.

**Gelişen olaylar zinciri şu şekildedir:**

1. Endotoksin mononükleer lökositler (monosit ve makrofajlar) üzerinde bulunan reseptörlere bağlanır.
2. Bu bağlanma sonucunda, çeşitli sitokinler salgılanır. Aşırı salgılandığında ciddi yan etkiler geliştiren sitokinler interlökin 1 (IL-1) ve TNF- $\alpha$ 'dır (10, 18).
3. IL-1 ve TNF- $\alpha$  septik tabloda izlenen olayların gelişmesinden sorumludur. Ateş veya hipotermi, vasküler direnç ve geçirgenlikte değişiklik, kardiyak fonksiyonda bozulma, kemik iliği üzerine etki (lökositoz), bazı enzimler (laktat dehidrogenaz ve lipoproteinaz) üzerine etki ve bu enzimler aracılığıyla dokuların enerji kullanımında değişikliklerden sorumludur. Bu patofizyolojik olaylar, endotoksin yokluğunda, örneğin gram (+) şokta da gelişebilir. Bu da bize sepsis sırasında gelişen olaylardan, tek başına endotoksinin değil, esas olarak sitokinlerin mediyatör olarak sorumlu olduğunu göstermektedir (10, 25).
4. Sitokinlerin hedef dokulardaki etkilerinden nitrik oksit (NO), araziidonik asit metabolitleri (prostaglandinler, eikosanoidler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve lipooksijenaz ürünleri sorumludur. TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve IL-1 gibi diğer sitokinler ile birlikte pek çok dokuda nitrik oksit sentez enzimini indükler. Labil, fakat toksik nitrik oksit (NO) molekülü etkin bir vazodilatasyona neden olur. Bu molekül, TNF- $\alpha$  ve LPS'in hipotansiyon yapıcı etkisinden sorumlu görünmektedir, aynı zamanda etkili bir antimikrobiyaldir.



5. IL-1 ve TNF- $\alpha$  diğer sitokinlerin salınımını etkiler. Lokal olarak hücrelerden IL-8 ve diğer kemokinlerin yapımını arttırmaları. Bu sitokinler polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) o bölgeye toplanmasına ve aktive olmasına neden olarak, doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluğuna yol açarlar.
6. Septik tabloda önemli rol oynayan kompleman, kinin ve pıhtılaşma kaskadını aktive eder.
7. Glukokortikoid, IL-1 reseptör antagonisti, çözülmüş sitokin ve endotoksin reseptörleri gibi özgül ve özgül olmayan antisitokin yapılar aynı anda yapılmaya başlar. Enfeksiyona sistemik cevap bu salınan mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bir kısmı proinflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8) ve bir kısmı ise antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Sepsis patogenezinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinler ve diğer moleküller Tablo1'de görülmektedir. Normalde sitokin cevabı belli bir düzen içerisinde düzenlenir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (23, 26).

**Tablo 1. Sepsiste İnflamatuvar Mediyatörler**

Konak Hücre	Proinflamatuvar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Antiinflamatuvar Mediyatörler
<b>Monosit / Makrofaj</b>	TNF $\alpha$ , IL-1,IL-8, PAF, IFN $\gamma$ , Doku Faktörü, NO, Prostanoidler, Lökotrienler	IL-6, IL12	IL-1Ra, sTNFr, TGF-B
<b>Nötrofiller</b>	İntegrin ekspresyonu, Superoksit, IL-1, TNF $\alpha$	IL-12	BPI, Defensinler Asiklosiasilhidrolaz
<b>Lenfositler</b>	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$		IL-4, IL-10, sIL-2r
<b>Endotel Hücreleri</b>	Selektin, ICAM, VCAM, NO, Doku faktörü		
<b>Trombositler</b>	Serotonin, Prostanoidler	PDGF	
<b>Plazma Komponentleri</b>	Koagülasyon kaskadı, Kompleman Aktivasyonu, Bradikinin	CRP, LBP	

(BPI; Bakteriyel/permeabilite arttıran protein, ICAM; hücre içi adezyon molekülü, IL-1 Ra; İnterlökin 1 reseptör antagonisti, LBP; lipopolisakkarit bağlayan protein, PDGF; Trombositten açığa çıkan büyüme faktörü, sIL-2r; solubl IL-2 reseptörü, sTNFr; solubl TNF reseptörü, TGF-B; transforming büyüme faktörü, VCAM; damar hücre adezyon molekülü)

TNF- $\alpha$  ve IL-1, birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjik etki gösterirler. Sepsiste ateş, hipotansiyon, şok patogeneğinde rol oynayan en önemli sitokinlerdir. IL-6 ve IL-10, TNF- $\alpha$  sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immünglobülinlerin etkisini artırır, T lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder. Bu sitokinler, bu özellikleri ile sepsiste inflamasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar rol oynarlar (27).

## **2.5. Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

### **2.5.1. Sepsis Tanı Kriterleri**

Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir infeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı:

#### **A. Genel Kriterler**

- Ateş ( $>38.3^{\circ}\text{C}$ )
- Hipotermi ( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Kalp hızı  $> 90/\text{dakika}$  veya  $> 2 \text{ SD}$  (yaşa göre)
- Takipne
- Bilinç değişiklikleri
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte  $> 20 \text{ mL/kg}$ )
- Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi  $> 120 \text{ mg/dL}$  veya  $7.7 \text{ mmol/L}$ )

#### **B. İnflamasyon Belirteçleri**

- Lökositoz (beyaz küre sayımı  $> 12.000/\text{mm}^3$ )
- Lökopeni (beyaz küre sayımı  $< 4000/\text{mm}^3$ )
- Normal beyaz küre sayımı ve immatur formlarının % 10'dan fazla olması
- Plazma C-reaktif protein  $> 2 \text{ SD}$
- Plazma prokalsitonin  $> 2 \text{ SD}$

#### **C. Hemodinamik Belirteçler**

- Arteryel hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90 \text{ mmHg}$ , OAB  $< 70 \text{ mmHg}$  veya sistolik kan basıncında  $40 \text{ mmHg}$ 'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin  $2 \text{ SD}$  altına düşmesi)
- $\text{SvO}_2 > \% 70$
- Kardiyak indeks  $> 3.5 \text{ L/dakika}$

#### D. Organ Fonksiyon Bozuklukları

- Arteriyel hipoksi ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ )
- Akut oliguri (idrar çıkışı  $< 0.5 \text{ mL/kg/saat}$  veya  $45 \text{ mol/L}$  en az iki saat)
- Kreatinin artışı  $> 0.5 \text{ mg/dL}$
- Koagülasyon bozuklukları (INR  $> 1.5$  veya aPTT  $> 60$  saniye)
- İleus (bağırsak seslerinin olmaması)
- Trombositopeni (trombosit sayısı  $< 100.000/\text{mm}^3$ )
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin  $> 4 \text{ mg/dL}$  veya  $70 \text{ mmol/L}$ )

#### E. Doku perfüzyonu

- Hiperlaktatemi ( $> 1 \text{ mmol/L}$ )
- Kapiller geri doluşta azalma (28)

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan süratle infeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedaviye hemen başlanmalıdır. Sepsiste, başlangıçta kesin tanı koyduracak bulgular genellikle mevcut değildir. Sistemik inflamatuvar yanıtın geliştiğini gösteren ilk ipuçları hastanın vital bulgularındaki değişiklikler ve infeksiyonun varlığıdır. Vücut ısısı değişiklikleri klinisyeni olası bir infeksiyon için uarmalıdır. SIRS yanıtının bir sonucu olarak salınan TNF- $\alpha$  ve IL-1 aracılığı ile ateş meydana gelir. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülür. Sepsise bağlı hipotermi; bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immünoşüpressif hastalar sistemik infeksiyona yatkındırlar. Ateş görülmeden sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (10, 23, 29).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Takipne ve taşikardi sepsisin önemli klinik bulguları olmalarına rağmen spesifik değildir. Hiperventilasyon sıklıkla takipneye eşlik eder ve sonuçta respiratuvar alkaloz gelişir. Ayrıca ventilasyon-perfüzyon bozukluğunun göstergesi olarak alveolo-arteriyel oksijen gradienti artmıştır. Hiperventilasyon hipoksemiye maskeler, erken dönemde geçirgenlik artışı ile akut akciğer hasarı ve ARDS % 5-40 oranında gelişir. ARDS

gelişimi aşırı sistemik inflamatuvar yanıtı ikincil gelişen endotel hasarının sonucudur ve genellikle MODS gelişiminin ilk göstergesidir. Sepsisli hastaların büyük bir kısmında yüksek kardiyak output ve düşük sistemik vasküler direncin hâkim olduğu hiperdinamik bir durum vardır. Sepsisli hastaların % 40'ında mortalitenin artmasına neden olan hipotansiyon gelişir. Başlangıçta hipotansiyonu olmayan sepsisli hastalarda mortalite % 13 iken, hipotansiyonu olan hastalarda % 28'dir. Sepsiste santral venöz basınç ve pulmoner kapiller kama basıncında artma görülürken ejeksiyon fraksiyonunda ve kardiyak outputta azalma gözlenir. Ağır sepsis ve septik şok olgularında başlangıçta çoğunlukla sistemik damar direncinde (SVR) ve damarların vazoaaktif maddelere yanıtında azalma yani vasküler yanıtızsızlık ile seyreden hiperdinamik sirkülasyon; geç dönemde de ağır miyokard depresyonu ve kan akımının dağılımına sekonder hipodinamik sirkülasyon gözlenir.

Kritik hastalarda görülen trombositopeninin en sık nedeni sepsisdir. Mikrovasküler sistemde tromboz ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu organ disfonksiyonuna aracılık etmektedir. Sepsis en sık akut dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, periferik siyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, damardan enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok DIC tablosunu ağırlaştırır. DIC, hem gram (-) bakteriyel sepsislerde ve hem de gram (+) bakteriyel sepsislerde görülür. Gram (-) bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır (23, 30).

## **2.6. Böbrek Fonksiyon Testleri**

Böbrekler dışta korteks ve içte medülla olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Medüllada böbrek piramitleri denen koni biçimli çok sayıda doku kitleleri bulunur. Piramitlerin tabanı korteks ile medülla arasındaki sınırdan başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan, böbrek pelvisine doğru uzanan papillada son bulur. İdrar, her papillada tüplerden toplanarak minör kalikslere ve buradan sırasıyla majör kalikslere, böbrek pelvisi, üreter ve mesaneye gelir. Böbrek kan dolaşımı iki ayrı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır. Glomerüller ve tübül çevresi

(peritübüler) kapillerleri seri şeklinde düzenlenmişlerdir. Birbirlerinden her iki kapiller yatakta da, hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olan efferent arteriol ile ayrılırlar. Glomerüler kapillerlerdeki yüksek hidrostatik basınç (60 mmHg) sıvının hızlı filtrasyonuna neden olur. Peritübüler kapillerde çok daha düşük olan (13 mmHg) hidrostatik basınç ise sıvının hızlı geri emilimini sağlar. Peritübüler kapillerler, arterioler damarlara paralel seyreden venöz sistemin damarlarına boşalırlar ve en son böbrek venini oluştururlar. Her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip yaklaşık bir milyon kadar nefrondan oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle böbrek hasarı, hastalık ya da normal yaşlanmayla nefron sayısı giderek azalır. Her nefronun iki ana kısmı vardır:

1. Kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu, glomerül (glomerüler kapiller)
2. Böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübül.

Glomerüler kapiller, diğer kapiller ağlara göre daha yüksek hidrostatik basınca sahiptir ve tüm glomerül, Bowman kapsülü ile sarılıdır. Glomerüler kapillerden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Proksimal tübülden sonra medüllerin derinliklerine inen Henle kulpunun çıkan kolu sonunda, nefron işlevinin kontrolünde önemli rol oynayan maküla densa bulunur. Sıvı burayı geçtikten sonra sırasıyla distal tübül, birleştirici tübül, kortikal toplayıcı tübül, medüller toplayıcı tübül, toplayıcı kanallar, böbrek pelvisi, üreter ve mesaneye gelir.

### **Böbreğin Temel İşlevleri**

Böbrekler vücudun birçok işlevinde temel görevlere sahiptir. Bu görevlerden kilit önemdeki bazıları şöyle sıralanabilir:

1. Yabancı kimyasal maddelerin ve metabolik yıkım ürünlerinin atılması (üre, kreatinin, ürik asit, ilaçlar, katkı maddeleri),
2. Vücut sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ , bikarbonat,  $\text{Ca}^{++}$ , fosfor,  $\text{Mg}^{++}$ ).
3. Ekstraselüler sıvı hacmi ve arter basıncının düzenlenmesi (Renin-angiyotensin sistemi, renal prostaglandinler, renal kallikrein kinin sistemi).
4. Asit-baz dengesinin düzenlenmesi: Böbrekler asit atılımını sağlayarak ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek, akciğerler ile birlikte asit-

baz düzenlemesine katkıda bulunurlar. Proteinlerin metabolizması sırasında oluşan sülfürik ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran tek organdır.

5. Eritrosit yapımının düzenlenmesi: Normal kişilerde eritrosit yapımını stimüle eden eritropoetin yapımının hemen tamamından böbrekler sorumludur.
6. 1,25 dihidroksi Vit D3 yapımı: Böbrekler Vitamin D'nin 1-hidroksilasyonunu gerçekleştirerek etkin biçimi olan 1,25 dihidroksi Vit D3'ü yaparlar. Bu vitamin Ca<sup>++</sup> ve fosfat metabolizmasında önemli rol oynar.
7. Glukoz sentezi: Uzun süreli açlık sırasında, böbreklerin glukoneogenez yolu ile kana glukoz ekleme kapasitesi karaciğerinki ile yarıdır.

### **Böbrek İşlevlerinin Ölçülmesi**

Böbrek işlevlerinin belirlenmesi için basitçe idrar analizleri ve kan analizleri olarak adlandırılabilen iki grup test kullanılır.

Böbrek plazma ve kan akımlarının ölçülmesi: Kalp atım hacminin % 20-25'i böbreğe gelir. Yani böbrek kan akımı yaklaşık 1,2 lt/dk'dır. Filtrasyon fraksiyonu ise böbrek plazma akımından oluşan glomerüler filtrasyonun oranıdır ve normalde % 18-20'dir.

$$\text{Böbrek Plazma Akımı} = \frac{(100 - \text{Htc}) * \text{Böbrek Kan Akımı}}{100}$$

$$\text{Filtrasyon Fraksiyonu} = \frac{\text{GFR}}{\text{Böbrek Plazma Akımı}}$$

### **Glomerüler Filtrasyon Hızının Belirlenmesi**

İki böbrekten (2 milyon nefron) toplam 1,2 lt/dk kan geçmektedir. Normalde 1,73 m<sup>2</sup>'lik bir insanda bu bir litre kanın 125 ml'si Bowman kapsülüne geçer. Bu süzüntüye (ultrafiltrat) glomerüler filtrasyon hızı (GFR) denir. GFR'nin tüm böbrek işlevleri içinde en önemlisi olduğu söylenebilir. Nefron kitlesinde azalma total GFR'yi azaltır. GFR'nin normal değeri 70-145 ml/dk'dır ve 40 yaştan sonra her yıl 1 ml/dk azalır.

GFR doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, yerine çeşitli maddelerin kandan temizlenme hızı demek olan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır.

Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. En ideal madde inülin dir, fakat sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFR değerinden % 15 daha fazladır. Bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur. KBY'de ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler sekresyonu artar ve klirens gerçek GFR'den daha da fazla bulunur.

Kreatinin klirensi iki formülle hesaplanır:

1. 24 saatlik idrar toplanarak:

$$\text{Kr. Klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar Kreatinin (ml/dl)} * \text{Günlük İdrar Volümü (ml)}}{\text{Serum Kreatininini (mg/dl)} * 1440}$$

2. Yalnızca serum kreatinine bakılarak (Cockcraft-Gault formülü):

$$\text{Kr. Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{Yağ}) * (\text{İdeal Kilo ya da Yağsız Vücut Ağırlığı})}{\text{Serum Kreatininini (mg/dl)} * 72}$$

Oligürik hastalarda GFR değeri 10 ml/dk altındadır. Plazma kreatininini, GFR ile ters orantılı bir değişim gösterir ve böbrek hastalarında böbrek işlevinin izlenmesinde kullanılır.

### **İdrar Elektrolitleri**

Diyete bağımlı olduğundan ve diüretik kullanımından etkilendiği için pratikte kullanımı sınırlıdır. Fraksiyone sodyum atılımı tübül işlevlerinin göstergesidir. Akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında kullanılır. Normalde % 1'dir. Prerenal ABY'de % 1'in altında, intrinsik ABY'de % 1'in üstündedir.

### **Tübüler İşlevlerin Belirlenmesi**

Böbrekler, vücut sıvılarını dengede tutmak için 280-300 mOsm/lt'lik ultrafiltrattan, 50 ile 1500 mOsm/lt arasında değişen bir idrar oluşturur.

Normal bir insanın idrarla atması gereken maddeler için 500 ml konsantre idrar, 2 lt izotonik idrar, 20 lt hipotonik idrar çıkarması gerekir. Böbrekler oluşturulacak idrarın konsantrasyonunu tübüler işlevler yoluyla belirlerler. Pratikte

kullanılan tübüler işlev testleri olarak konsantrasyon testi, dilüsyon testi, idrar asitleştirme testi (amonyum klorür testi) ve idrarda aminoasit incelemesi sayılabilir.

### **Kan Testleri**

Serum Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, kreatinin ve üre azotu (BUN) düzeyleri böbrek işlevlerini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir. Bu testler böbrek hastalığı ya da kuşkusu olan, hücre dışı sıvı fazlalığı ya da azlığı olan, asit-baz metabolizması bozukluğu kuşkusu olan, diüretik kullanan, nefrotoksik olabilecek ilaç kullananlarda yapılmalıdır. BUN, kan üre azotudur. Aşırı protein alımı, aminoasit infüzyonu, hızlanmış katabolizma, tetrasiklin ya da steroid kullanımı, akut hastalık gibi nedenler böbrek hastalığı olmadan BUN düzeyini artırabilirler. BUN/kreatinin oranı normalde 10/1'dir. 10'dan büyük olması hücre dışı sıvı hacminde azalmanın bir bulgusu olabilir. Orantılı olarak artması böbrek yetmezliğini gösterir.

**Tablo 2. Kan Testleri**

<b>Parametre</b>	<b>Normal Değer</b>
Na	135-145 mEq/l
K	3,5-5 mEq/l
Cl	95-105 mEq/l
HCO <sub>3</sub>	22-26 mEq/l
Kreatinin	0,5-1,2 mEq/l
BUN	10-20 mg/dl
Üre	20-40 mg/dl

### **İdrar Analizi**

İdrar analizi renal ya da sistemik bir hastalık olup olmadığını, bu hastalığın türünü, nasıl bir gidiş gösterdiğini tahmin etmek için kullanılan basit ancak oldukça önemli bir testtir. İdrar analizinden doğru ve yararlı sonuçlar elde edilebilmesi için idrar toplama yöntemine dikkat edilmelidir. İyi bir idrar örneği konsantre olmalıdır. Kişi bir gün önce az sıvı içmelidir. Sabah alınan ilk idrar atılarak, bundan kısa zaman sonra alınan idrar muayene için uygundur. Kültür için ise orta akım idrar alınmalıdır. Orta akım idrar buzdolabında altı saat korunabilir, ancak ilk 1-2 saatte incelemekte yarar vardır. İdrar kabına 1-2 g borik asit konulursa, idrar mikroskopik ve bakteriyolojik test için dört gün saklanabilir. 24 saatlik idrar toplanacağı zaman ise sabah saat 7'de ilk idrar atıldıktan sonra toplamaya başlanır, ertesi sabah saat 7'ye kadar, son idrarı da kapsamak üzere toplanır. Toplama kapları önce deterjanlı, sonra distile su ile yıkanmalıdır. Protein ölçümü için toplanan 24 saatlik idrara koruyucu madde (borik asit) konulmasına gerek yoktur.



### **İdrar Görünüşü ve Rengi**

Normal taze idrar berraktır. Ürat ve fosfatların birikimi, hematüri, bakteriüri, piyüri gibi durumlarda idrar bulanıklaşır. Düşük dansiteli idrar açık renklidir. Yalnız diyabette idrar yüksek dansiteli olmasına karşın açık renklidir. Normal bir insan günde ortalama 1-1,5 lt idrar çıkarır ancak 500-2500 ml idrar normal kabul edilir.

### **Dansite**

Sağlam bir böbrek dansiteyi 1008-1030 arasında değiştirebilir. Dansite, idrarda erimiş partiküllerin miktarı, ağırlığı ve kıvamı ile doğru orantılıdır. Dansitometre ile ölçülür. Süregiden düşük dansiteye (<1010) kronik renal yetmezlikte, daha düşük dansitelere ise (1001) diyabetes insipidusta rastlanır.

### **İdrar pH'sı**

Genellikle asittir (5-6). Taze idrar alkali ise özellikle üreyi parçalayan ve amonyak açığa çıkaran *Proteus mirabilis* gibi mikroorganizmalar ile oluşan üriner infeksiyon, solunumsal ve metabolik alkaloz, tiazid diüretikleri ve asetazolamid kullanımı, hiperaldosteronizm ya da renal tübüler asidoz düşünülebilir.

### **Osmolarite**

İdrardaki erimiş partiküllerin sayısı ile orantılıdır. Osmometre ile ölçülür. Osmolarite böbreklerin konsantrasyon yeteneğini dansiteden daha iyi gösteren bir yöntemdir. Dansite, idrardaki partiküllerin hem sayısına, hem ağırlığına; osmolarite ise yalnızca sayısına bağlıdır. Sağlıklı bir bireyde idrar osmolaritesi ortalama 300-1000 mOsm/kg arasındadır; ancak 40 ile 1400 mOsm/kg arasında değişmesi normal kabul edilir.

### **Proteinüri**

Normalde idrarda standart laboratuvar yöntemleri ile protein saptanamaz. Ancak duyarlı yöntemler kullanıldığında 150 mg/gün'ü geçmeyen proteinüri bulunabilir. Sağlıklı adölesanlarda ve hamilelerde bu oran 300 mg/gün'e çıkabilir. İdrardaki protein miktarı bu sınırı aştığında; 3,5 gr/gün üzerinde Nefrotik sendrom, altında Nefritik sendrom olarak adlandırılır. İdrarda protein aranması için pratikte en çok kaynatma, sülfosalisilik asit ve kâğıt (dipstick) yöntemleri kullanılır. İdrar bir santrifüj tüpüne konarak 3000/dk devirde 5 dakika çevrilir. Dipteki çökeltiden sediment bulguları, üstteki süpernatanttan protein araştırılır (31).

## 2.7. Sepsis ve Böbrek

Sepsis ve özellikle septik şok ABY'nin en önemli sebeplerindedir. Son yayınlara göre ABY insidansı sepsiste % 19, ağır sepsiste % 27 ve septik şokta % 51'dir. Sepsis tablosunda gelişen ABY multiorgan yetmezliğinin bir parçasıdır ve mortalite üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Bildirilen çalışmaların çoğu hayvan modelleriyle yapıldığından ve çelişkili sonuçlar içerdiğinden sepsis patogenezinde bir netlik sağlanamamıştır. Sepsiste böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları oligüri, poliüri, proteinüri, azotemi, özgül olmayan üriner kastlar şeklindedir. Bu hastalarda sıklıkla akut tübüler nekroz; nadiren kompleks vakalarda kortikal nekroz, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit tablosu kliniğe hâkimdir. Sepsis ve birlikte görülen akut böbrek yetmezliğinin anlaşılması için sepsiste kan akımı, renal hemodinamikler, sistemik ve lokal mediyatörler ve bunların kliniğe etkileri bilinmelidir.

### 2.7.1. Sepsiste ve Septik Şokta Renal Hemodinamik Değişiklikler

Ciddi bir enfeksiyona karşı organizmanın yanıtı endojen mediyatörlerin aracılığı ile oluşmaktadır. Bu mediyatörlerin başlıcaları sitokinler, plazminojen aktivatör faktör (PAF), eikozanooidler, serbest oksijen radikalleri, vazoaaktif moleküller kompleman sistemi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemidir. Sepsis kliniğinden ve hemodinamik değişikliklerden; özellikle vazodilatasyon, hiperdinamik dolaşım ve mikrovasküler komplikasyonlarda bu mediyatörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Sepsise çoğu zaman eşlik ettiğini gördüğümüz renal hipoperfüzyonun renal iskemik hasar yaratarak sepsis ve ABY birlikteliğine katkıda bulunduğu uzun süreden beri kabul gören kavramlardan biridir. Sepsiste aynen travmada olduğu gibi sıklıkla sıvı açığı olduğu gösterilmiştir. Bu açık yerine konduğunda kardiyak debi artar periferik vasküler direnç düşer. Böylece kan volümü artar, ekstraselüler sıvı genişler. Bu duruma **hiperdinamik tablo** denir. Sepsisteki renal kan akımı değişiklikleri hem deneysel çalışmalarda hem de sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmaların birçoğunda hemodinami normal olsa bile GFR ve renal kan akımında belirgin olmamakla beraber azalma saptanmıştır. Renal dolaşımın sepsisteki sistemik vazodilatasyondan etkilenmediği, kardiyak output artsa da selektif renal vazokonstrüksiyona bağlı renal kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, septik

tabloda renal kan akımında azalma olmaksızın ABY tablosu geliştiği görülmüştür. Sepsiste renal kan akımına ait çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi **renal kan akımı cevabında değişkenlik** kavramını ortaya çıkarmıştır. Bu durumun renal kan akımı ölçüm metodlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Azalmış efektif böbrek plazma akımı ve artmış gerçek renal plazma akımı fizyolojik ya da anatomik şantların varlığını düşündürmüştür. Theta ve ark. kortikal ve jukstamedüller vasküler şantlar hipotezini ortaya atmışlardır. Ayrıca renal kan akımı değişikliklerinden arter ve ven arasındaki kapalı bileşkelerin açılmasının da sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Endotoksinin yüzeysel nefronlarda glomerüler plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonunu azalttığı, genel olarak böbrek arteriolar direncini arttırdığı bilinmektedir. Esas olarak afferent arteriolar direncin etkilendiği, efferent arteriolar direncin aynı kaldığı, glomerüler hidrostatik direncin arttığı gösterilmiştir. Öte yandan hiperdinamik sepsis modelinde preglomerüler vazokonstriksiyon olduğu ve efferent arteriolde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sepsis hastasında önemli bir sıvı kaybı sebebi de **sepsis poliürisidir**. Sepsis poliürisi, poliürik renal yetmezlik döneminden ayırt edilmelidir. Sepsis poliürisinin açıklanmasında dört ayrı mekanizma öne sürülmüştür:

1. Tübüllerde onkotik basıncın azalmasına bağlı tübüllerden dışarıya tuz ve su akımı,
2. Laktik asidoz ve sepsise bağlı şu ana kadar tanımlanamamış yan ürünlerden kaynaklanan artmış ozmotik aktivite ve ozmotik diürez,
3. Poliürik sepsis hastalarında ADH dönem dönem tedavi amacı ile kullanılmıştır. Bu da bir diyabet insipit modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır,
4. Aldosteron reseptör blokajının da poliüriyi etkilemesi belirleyicidir.

Hastaların aldığı ve çıkardığı sıvıların miktarı yakından izlenmelidir. Bu hastalarda poliüri ve solunum yetmezliği sıklıkla birlikte seyrettiğinden santral venöz basınç takibi mutlaka yapılmalıdır.

Bu tür durumlarda sıvı desteği verebilmek için mekanik ventilatör desteği de sıklıkla gerekmektedir. Sepsis poliürisinden sonraki oligürik dönem çoğunlukla mortal seyrederek. İdrar sodyum konsantrasyonu da sıvı replasmanının temel izlem kriterlerinden biridir (32).

Azalmış renal perfüzyonun en önemli göstergesi idrar miktarında azalma ya da anüridir. Kreatinin düzeylerinde artma meydana gelir. Hastalığın seyri sırasında hipotansiyon veya kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak akut tübüler nekroz gelişebilmektedir. Sepsise sekonder gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) yoğun bakımda sıkça karşılaşılan bir tanıdır. ABY, sepsis tanısı alan hastalarda morbidite ve mortalite ile büyük oranda ilişkilidir. Sepsisin indüklediği ABY renal tübüler epitelin toksik veya iskemik hasarını içerir, bu hasar nekroz veya apoptozis ile sonuçlanarak akut tübüler nekroz tablosunu oluşturur (33).

Gastrointestinal sistemde (GİS) motilite bozukluğu, stres ülser kanamaları, hiperbilirubinemi, hepatik enzimlerde yükselmeler görülebilir. Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi infeksiyon gelişmesinin en önemli ipucu olabilir (29).

## **2.8. Prognoz**

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı % 20-80 arasında bildirilmektedir (34). Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Gram (-) bakteriyel sepsislerde ölüm oranı % 45-50 (35-37), gram (+) bakteriyel sepsislerde % 20-30 (38,39) ve anaerob sepsislerde ise % 15-30'dur. Şok, DIC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı % 70-90 arasında değişmektedir. Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık gösterir. En yüksek ölüm oranı P.aeruginosa sepsislerinde bildirilmektedir (29).

### **2.8.1. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler**

- Altta yatan hastalık
- Nötropeni
- Hipogammaglobulinemi
- Diyabet
- Alkolizm
- Böbrek yetmezliği
- Solunum yetersizliği
- Tedavi başladığında infeksiyona bağlı şok, anüri gibi komplikasyonların gelişmiş olması

- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- İnfeksiyon kaynağı
- İnfeksiyonun geliştiği yer (nozokomial)
- Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- Tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman
- İleri yaş

## 2.9. Tedavi

Sepsis tedavisini şu başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Destek tedavisi
2. İnfeksiyon odağının kaldırılması
3. Altta yatan hastalığın tedavisi
4. Antimikrobiyal tedavi
5. Diğer tedavi girişimleri

Başarılı bir tedavi erken tanı, etkin tanı koydurucu girişimler, uygun tedaviye hızla başlanması, destekleyici tedavi ve predispozan faktörlerin hızla ortadan kaldırılması ile sağlanır. Altta yatan hastalığın gerilemesi, yabancı cisimlerin çıkarılması, apselerin drene edilmesi, infeksiyon odağının çıkartılması tedavi yaklaşımında çok önemlidir.

Sepsis nedeni olarak düşünülen infeksiyon etkenine yönelik antimikrobiyal tedaviye kültür sonuçları alınmadan başlanması antimikrobiyal etkene direnç gelişmesi ve toksisite riskine rağmen önem arz etmektedir. Septisemili ve kritik hastalarda bütün tedavi ajanlarının intravenöz (iv) verilmesi esastır. Konakçı savunma mekanizmaları güçlü olan hastalarda antibiyoterapi sonucuna kadar antimikrobiyal tedavi bekletilebilir. Sepsiste başlangıç tedavisinin uygun olması, tedavi başarısını artırır. Antibiyotik seçiminde, primer infeksiyon odağı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, infeksiyonun hastane ya da toplumda kazanılmış olması göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotik dozunun ayarlanmasında hastanın yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Bakteriyemik, ateşi ve hemodinamik instabilitesi olan hastalarda oral tedavi önerilmez, çünkü barsaktan emilim sınırlıdır. Ancak klinik düzelme

sağlandıktan sonra mikroorganizmanın in vitro duyarlı olduğu saptanan bir antibiyotiğe devam edilebilir. Bu durumda seçilecek ajanlar kinolonlar ve oral beta laktamlar olabilir (40).

Özellikle şokla beraber seyreden sepsis sendromunda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması çok önemlidir. Beyin ve böbrek gibi organların perfüzyonu sağlanmalıdır. Konakçı, kan dağılımında kendi önceliklerini belirler, bu şekilde deri sirkülasyonunda azalma ve splanknik vazokonstriksiyon oluşur. Bu mekanizmalar, perfüzyonu idame ettirmekte yeterli olmadığı zaman santral arteriyel basınç düşer. Ağır sepsisi olan bir hastada öncelikle şokun başlangıç dönemi yakalanmalıdır. Bu amaçla kritik hastalarda, her ne kadar infeksiyon riski taşısa da santral venöz basınç ölçüm cihazı, arteriel kateter ve sol atrial diastol sonu basıncını ölçmek için Swan-Ganz kateteri takılmalıdır. Bu değerlerin tehlikeli düzeylere çıkmasına rağmen yeterli arteriel perfüzyon sağlanamazsa o zaman inotrop ajanların kullanımı gündeme gelir. Damar içi volüm ve kolloid onkotik basıncı genişletici pek çok solüsyon vardır. Bunlar arasında; % 0.9 NaCl, taze donmuş plazma, albümin ve çeşitli dekstran preparatları sayılabilir. Ciddi hiperkalemi, üremi, hipervolemi veya ciddi asidemi oluşmuş ABY durumlarında hemodiyaliz veya hemofiltrasyon uygulanmaktadır. İnotropik destek olarak norepinefrin ve epinefrin bu amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Norepinefrin, güçlü bir periferik vazokonstriktördür. İntravenöz infüzyon sırasında damar dışına kaçışı doku nekrozu ile sonuçlanır. Vital organların perfüzyonunu bozabilir. Hem norepinefrin hem de epinefrin miyokardiyal irritabiliteyi artırır. Bu amaçla kullanılan diğer ajanlar, isoproterenol, dopamin ve dobutamindir. İsoptererenol, kardiyak indeksi artırır ancak ortalama arteriel kan basıncı üzerine etkisi yoktur. Dopamin; renal, koroner ve serebral vazodilatasyona neden olur, sistolik kan basıncını ve kalp atım hızını artırır, iskelet kan akımını belirgin ölçüde azaltır. Dobutaminin kronotrop aktivitesi azdır, diğer özellikleri ise dopamine benzer. Norepinefrin, yalnızca dopamin veya isoproterenol infüzyonu ile sistemik kan basıncı ve vasküler kan basıncı düzeltilemeyen hastalarda kullanılmalıdır (40).

Sepsiste destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Hasta yoğun bakım koşullarında takip edilmelidir. Yeterli oksijen sunumu için gerekli ilk işlemlerden biri yeterli havayolu açıklığı ve ventilasyonun sağlanmasıdır. Mekanik

ventilasyon tedavisinde yüksek tidal volümlerden kaçınılmalıdır. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanmalıdır (41). Sepsis erken döneminde ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulmaya başladığından, septik şoklu hastaların % 30-70'inde ve MODS'ta hemen daima ARDS geliştiğinden hipoksemiye sık rastlanır.

Ağır sepsisteki hastaların kan şekeri düzeyleri <150 mg/dL olacak şekilde sürdürülmelidir (41). Çalışmalar 80-110 mg/dL arasında tutulan kan şekeri değerlerinin sağ kalımda belirgin artma sağladığını göstermiştir (42).

Hematolojik olarak koagülasyon profili ve trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Aktif kanaması olmayan hastalarda hematokrit düzeyini % 30'un üstünde, hemoglobin düzeyini de 7-9 g/dL değerinde tutmak için eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yapılmalıdır (41). Sepsiste koagülasyon sistemi aktif olduğundan yaygın damar içi pıhtılaşma geliştiğinde diğer kan ürünlerini de kullanmak gerekir (41).

Trombositopeni için trombosit transfüzyonu, fibrinojen düzeyinde düşme nedeniyle kriyopresipitat preparatları ve pıhtılaşma faktörleri için taze donmuş plazma kullanılır. Bu önlemlere yanıt alınırsa, tüketim koagülopatisi düzelir. Bütün bu girişimlere rağmen şok ve koagülopati devam ettiği takdirde heparin, DIC tedavisinde fayda sağlayabilir. Antikoagülasyon gereken bir başka hasta grubu akciğer embolisi ve pelvik tromboemboli geçirenlerdir. Heparin aralıklı veya sürekli infüzyonla verilebilir.

### **Diğer Tedavi Yaklaşımları**

Bu yaklaşımların temeli bakteri toksinleri ve konaktan salınan mediyatörlerin nötralize edilmesi yoluyla sendromun ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak esasına dayanır. Bu amaçla yürütülen çalışmalarda bakteri toksinleri (endotoksin), TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi inflamatuvar yanıtta rol oynayan sitokinler, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler, NO, PAF, bradikinin gibi inflamatuvar yanıtın çeşitli elemanları hedef olarak alınmaktadır.

### **Sepsiste Yeni Tedavi Yaklaşımları Aşağıda Özetlenmiştir (43):**

#### **A. Antiendotoksin Tedavi:**

1. Poliklonal antikorlar (J5)
2. Monoklonal antikorlar (E5, HA-1A)

#### **B. Antisitokin Tedaviler:**

1. Anti-TNF antikorlar
2. IL-1 reseptör antagonistleri (IL1ra)

#### **C. Nötrofillere Yönelik Tedavi Yaklaşımları:**

1. Monoklonal lökosit adezyon kompleks (CD11/18) antikorları
2. G-CSF

#### **D. NO sentez inhibitörleri**

#### **2.9.1. İmmunglobulin G-M-A Kombinasyonu (Pentaglobin)**

Sepsis enfeksiyona vücudun sistemik inflamatuvar yanıtıdır ve sepsiste klinik seyrini belirleyen en önemli faktör immunolojik konak yanıtıdır. Sepsisteki sistemik inflamatuvar yanıt kendi kendini sınırlayabilir veya ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sepsiste ilk olarak sistemik bir inflamasyon gelişir. Daha sonra hastada anti-inflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücre sel yanıt sızlığın geliştiği bir durum oluşur. Hücreler bakteri antijenlerine karşı inflamatuvar mediatörler salamaz. Bu dönemde hastanın immün fonksiyonlarını geri döndürmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır (44, 45).

Bu tedavilerden bir tanesi de iv immunglobulin (IVIG) kullanımınıdır. Sepsiste IVIG kullanımının her iki dönemde olası etkileri; toksin inaktivasyonunu sağlamak, lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemek olarak özetlenebilir (46, 47). İntravenöz immunglobulinlerin içinde bulunan nötralizasyonu ve opsonik aktiviteyi arttıran antikorlar serumun bakterisidal aktivitesini arttırabilirler, lökositleri uyabilir ve bakteriyel endotoksin ve ekzotoksinleri nötralize edebilirler. IgG, özellikle de IgM antikorları kompleman aktivasyonunun sitotoksik etkilerini arttırabilirler (48). Bu özellikleri nedeni ile IVIG kullanımının sepsisli hastalarda



yararlı olabileceği ve immunmodülasyonda önemli olabileceği fikrini akla getirmiştir (46, 48, 49). Sepsis tedavisinde henüz birçok yöntem çalışma aşamasındadır.

İnflamatuar süreci düzenlemeyi hedefleyen bir takım çalışmalar yapılmıştır (50, 51). Bu amaçla; Anti-TNF- $\alpha$  antikorları; anti-TNF monoklonal antikorları, TNF- $\alpha$ 'nın vücutta bulunan doğal inhibitörü olan çözünebilir TNF- $\alpha$  reseptörleri (sTNF- $\alpha$ ), anti-IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1ra), NO antagonistleri, siklooksijenaz inhibitörleri, tromboksan antagonistleri gibi farmakolojik yöntemler denenmektedir.

### **Pentaglobin Formülü**

- İnsan kaynaklı plazma proteinleri 50 mg
- Immunoglobulin oranı en az % 95
- Immunoglobulin M (IgM) 6 mg
- Immunoglobulin A (IgA) 6 mg
- Immunoglobulin G (IgG) 38 mg
- Yardımcı maddeler; Glükoz monohidrat 27,5 mg, Sodyum Klorid

### **İmmünglobulinlerin Etki Mekanizması**

1. Immünglobulinin sabit Fc parçası ile Fc reseptörlerinin etkileşimi sonucu oluşan kompleman aktivasyonu immun komplekslerin temizlenmesini sağlar.
2. IgG'nin değişken bölgesi otoantikorların aktivitesini modüle etmekte ve ağ interaksiyonu yoluyla immun regülasyon sağlamaktadır.
3. IVIG'deki IgG havuzunun antijenik özelliği çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı etkilidir veya sitokin ve hücre yüzey reseptörleri gibi diğer elemanlar ile etkileşir (52).

### **2.10. APACHE Skorlama Sistemi**

Başta sepsis hastaları olmak üzere yoğun bakımda tedavi edilen hastaların mevcut hastalıklarının ciddiyetini, tedavinin etkinliğini, prognozlarını ve mortalite oranlarını değerlendirmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde skorlama sistemlerinden "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation" (APACHE) adı verilen akut fizyolojik ve kronik sağlık skoru sepsiste sık olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta Akut Fizyoloji Skoru (APS) ile birlikte hastanın kronik sağlık durumu dikkate alınmıştır. Bu değerlendirme

APACHE I olarak bilinmektedir. APS; hastanın yoğun bakıma kabul edildiği ilk 24 saat içinde, 7 major sisteme ait 34 fizyolojik ölçümde normalden sapmaya göre yapılan bir değerlendirmedir. Burada her değişkene, normalden en fazla sapma gösterdiği değer esas alınarak 0-4 arasında skor verilmektedir. Skor ne kadar yüksekse hastanın durumu o kadar ciddi kabul edilmektedir. Daha sonra kullanıma giren APACHE II skorlamasında hesaplama sistemi biraz değiştirilmiştir. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hospitalizasyonunu izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skor hesaplamaya alınmıştır (4).

1. **Yaş:** 44 yaş altı 0; 45-54 yaş 2; 55-64 yaş 3; 65-74 yaş 5; 75 yaş ve üzeri 6 puan ile değerlendirilir.
2. **Kronik Sağlık Durumu:** Hastada ciddi bir solunumsal, böbrek (kronik diyalizde), kardiyovasküler, gastrointestinal (özellikle hepatik) bozukluk, immün sistem depresyonu (kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, AIDS vb) hikâyesi varsa, cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan, elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir.
3. **İlk 24 Saat İçindeki Fizyolojik Ölçümlerin En Kötü Değerleri:** Bu ölçümler, rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PaO<sub>2</sub>, arteriyel kan pH, serum sodyumu ve potasyumu, kan kreatinin, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya (azalma veya artma) göre 0, 1, 2, 3 ve 4 puan verilmektedir. Bunlara, Glasgow koma skorunun (GCS) beklenen en yüksek değeri olan 15'ten hastanın GCS'unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Tablonun a, b, c bölümlerindeki skorların toplanması total APACHE II skorunu verir. Teorik olarak mümkün olan en yüksek APACHE II skoru 71'dir. APACHE II toplam skorunun mortalite ile paralellik gösterdiği bildirilmektedir. APACHE II skoru 10 olan olgularda mortalitenin % 10 düzeylerinde olduğu, skor 40 düzeylerine çıkınca mortalitenin de % 90'a yükseldiği bildirilmektedir (4).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

2005-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı olarak IgG, IgM, IgA kombinasyonu ile tedavi edilmiş tüm olgular tarandı. Bu olguların hastane ve yoğun bakım elektronik veri bankasındaki kayıtları ve arşivdeki dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

#### Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Kan kültüründe patojen mikroorganizma üreme pozitifliği
2. 18 yaş ve üzerinde olan hastalar
3. APACHE II skoru 25 ve üzeri olma
4. Ağır sepsisli olgular (Vücut ısı  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$ , kalp hızı  $>90/\text{h}$ , solunum sayısı  $>20/\text{dk}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ , lökosit sayısı  $>12000/\text{mm}^3$  veya  $<4000/\text{mm}^3$ )
5. En az iki organ sisteminde sepsise bağlı organ yetmezliği varlığı
6. IgG, IgM, IgA kombinasyonu tedavisi alan hastalar

#### Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan olgular
2. 3 günlük tedavi süresini tamamlamayan olgular

Kronik böbrek yetmezliği tanısı varlığı nedeniyle 3 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik özellikleri; yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış süreleri, genel eksitus günü, ilk 28 günde eksitus yaşayan oranı, genel eksitus yaşayan oranı, 28. gün eksitus hızı genel eksitus hızı, tanıları kaydedildi.

Taramamızda IgG, IgM, IgA kombinasyonu tedavisinin özellikle tedavinin başlamasında kriter olarak kullanılmakta olan APACHE II skoru ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkinliğini araştırmak için; olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerdeki APACHE II skorları ile BUN, kreatinin değerleri kaydedildi.

Kliniğimizde IgG, IgM ve IgA kombinasyonu, günlük bir kez 5 mg/kg/12 saat süreli infüzyon şeklinde ve toplamda 3 gün süreyle uygulanmaktadır. Tedavinin etkinliğini ölçebilmek için 2 ayrı döneme ait veriler toplanarak kaydedildi. Bu

dönemler “Tedavi Öncesi Dönem” ve “Tedavi Sonrası Dönem” olarak adlandırıldı. Tedavi öncesi dönem, tanının konulduğu ve tedavinin başlandığı periyot olarak kabul edildi. Tedavi sonrası dönem de IgG, IgM, IgA kombinasyonu infüzyonu sonlandırıldıktan 24 saat sonrası, yani IgG, IgM, IgA kombinasyonu tedavisinin başlamasından 96 saat sonrasındaki periyot olarak kabul edildi.

### **İstatistiksel Analizler**

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS for windows 15.0” İstatistik Paket Programı kullanıldı.

Demografik verilerin, Ig G-M-A kombinasyonu öncesinde ve sonrasında APACHE II skorlarının, BUN ve kreatinin değerlerinin karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

Sonuçlar Ortalama  $\pm$  Standart Sapma(SS), medyan (minimum – maksimum) olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

2005-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı olarak IgG, IgM, IgA kombinasyonu ile tedavi edilmiş tüm olgular tarandı.

59 hastanın IgG, IgM, IgA kombinasyonu tedavisi aldığı tespit edildi. 3 olguda KBY tanısı olduğundan, çalışma dışı bırakıldı, çalışmaya toplam 56 hasta alındı. Olguların 17'si bayan, 39'u erkekti. Olguların yaş ortalaması  $54.58 \pm 19.88$  Yıl  $\pm$  SS olarak hesaplandı. Erkek kadın oranının 39/17 olduğu saptandı (Tablo 2).

**Tablo 3. Tüm olguların demografik özellikleri, mortalite dağılım ve hızları**

Parametre	Ortalama	Medyan (Min-Maks)
Yaş (Yıl $\pm$ SS)	54,58 $\pm$ 19,88	59.5 (18-88)
Cinsiyet (E/K)	39/17	-
YBÜ gün sayısı (Gün $\pm$ SS)	35,58 $\pm$ 28,26	27 (5-123)
Genel eksitus günü (Gün $\pm$ SS)	32,37 $\pm$ 29,74	24.5 (5-123)
28. Günde eksitus/yaşayan oranı (n/n)	14/42	-
Genel eksitus/yaşayan oranı (n/n)	24/32	-
28. gün eksitus hızı	% 25.00	-
Genel eksitus hızı	% 42.85	-

Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesindeki tedavilerin sonucunda olguların 24'ünün eksitus olduğu, 32'sinin çeşitli servislere devredildiği saptandı. Bu verilerden genel mortalite oranı % 42.85 olarak hesaplandı. İlk 28 gün içinde 42 hastanın yaşadığı, 14 hastanın eksitus olduğu saptandı. İlk 28 gün mortalite oranı da % 25 olarak hesaplandı.

Hastaların Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım ünitesinde kalış süresi  $35.58 \pm 28.26$  gün  $\pm$  SS olarak hesaplandı. Eksitus günü ortalaması da  $32.37 \pm 29.74$  gün  $\pm$  SS olarak saptandı. En kısa süre 5 gün iken en uzun süre 123 gün idi. medyan gün 26.5 gün olarak saptandı (Tablo 2).

Olgular tanılarına göre gruplandırıldı (Tablo 3).

**Tablo 4. Yatış Tanılarına Göre Olguların Dağılımı**

Kategori	Olgu Sayısı	% Dağılım
Pnömoni	17	30,35
Elektif postoperatif	17	30,35
Posttravmatik	13	23,2
Acil postoperatif	5	8,75
Sendromlar (Guillain Barre, Hellp)	2	3,5
Akut zehirlenme	2	3,5

Olguların çoğunluğunda 3 tanı ön plana çıkmaktaydı; pnömoni, elektif postoperatif ve posttravmatik olgular. Elektif cerrahi sonrası postoperatif olgular ile pnömoni en sık saptanan yatış tanlarıydı.

#### **4.2. APACHE II, BUN, Kreatinin Değerleri**

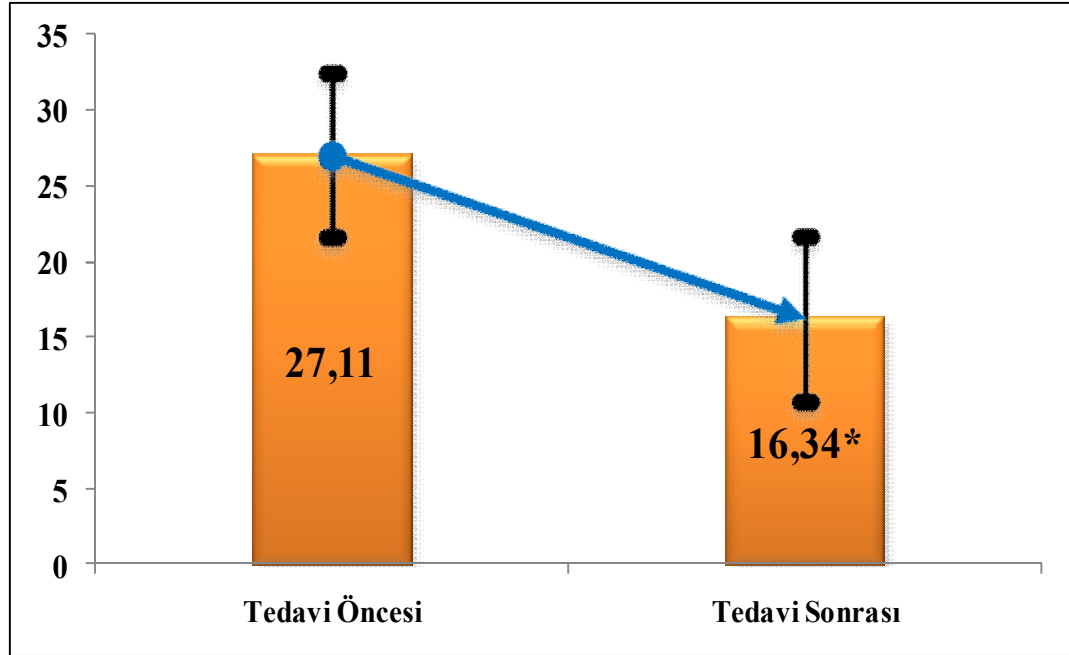
Ig G-M-A kombinasyonu tedavisi öncesinde olguların APACHE II minimum değeri 25, maksimum değeri 32, medyan değeri 26, ortalama değeri  $27.10 \pm 2.34$  iken, tedavi sonrasında minimum değeri 8, maksimum değeri 29, medyan değeri 14, ortalama değeri  $16.34 \pm 6.31$  idi. Aradaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 4) (Grafik 1).

Ig G-M-A kombinasyonu tedavisi öncesinde olguların BUN minimum değeri 8 mg/dL, maksimum değeri 107 mg/dL, medyan değeri 26 mg/dL, ortalama değeri  $33.47 \pm 21.57$  mg/dL  $\pm$  SS idi. Tedavi sonrasında BUN minimum değeri 4 mg/dL, maksimum değeri 97 mg/dL, medyan değeri 20.1 mg/dL, ortalama değeri  $27.88 \pm 18.03$  mg/dL  $\pm$  SS bulundu. Tedavi sonrasındaki BUN değerlerinin aritmetik olarak azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamsız düzeyde olduğu saptandı ( $p=0,160$ ) (Tablo 4) (Grafik 2).

Ig G-M-A kombinasyonu tedavisi öncesinde olguların kreatinin minimum değeri 0.4 mg/dL, maksimum değeri 4.9 mg/dL, medyan değeri 0.8 mg/dL, ortalama değeri  $1.06 \pm 0.84$  mg/dL  $\pm$  SS idi. Tedavi sonrasında kreatinin minimum değeri 0.3 mg/dL, maksimum değeri 4.7 mg/dL, medyan değeri 0.8 mg/dL, ortalama değeri  $0.87 \pm 0.63$  mg/dL  $\pm$  SS bulundu. Tedavi sonrasında kreatinin değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0,013$ ) (Tablo 4) (Grafik 3).

**Tablo 5.Ig G-M-A Kombinasyonu (Pentaglobin®) Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Olguların APACHE II, BUN, Kreatinin Değerlerinin Dağılımı ve Değişimlerin İstatistiksel Anlamlılık Düzeyleri<sup>1</sup>**

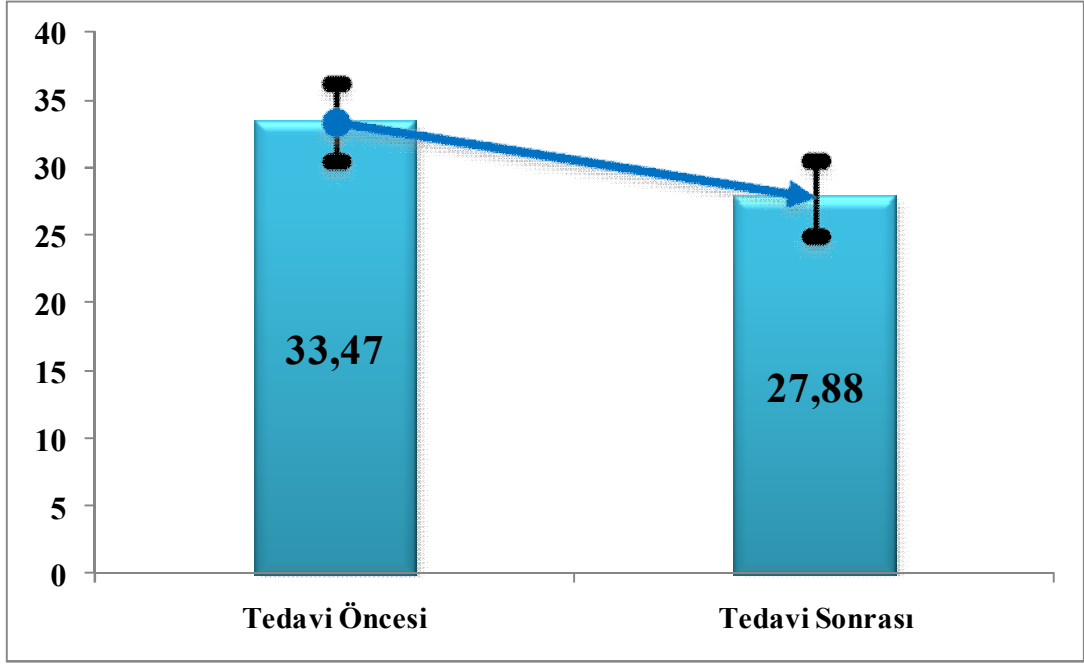
		Min – Maks	medyan	Ortalama±SS	p <sup>2</sup>
APACHE II	Tedavi Öncesi	25-32	26	27,10 ± 2,34	<b>0,0001</b>
	Tedavi Sonrası	8-29	14	16,34 ± 6,31	
BUN	Tedavi Öncesi	8-107	26	33,47 ± 21,57	<b>0,160</b>
	Tedavi Sonrası	4-97	20,1	27,88 ± 18,03	
Kreatinin	Tedavi Öncesi	0,4-4,9	0,8	1,06 ± 0,84	<b>0,013</b>
	Tedavi Sonrası	0,3-4,7	0,8	0,87 ± 0,63	



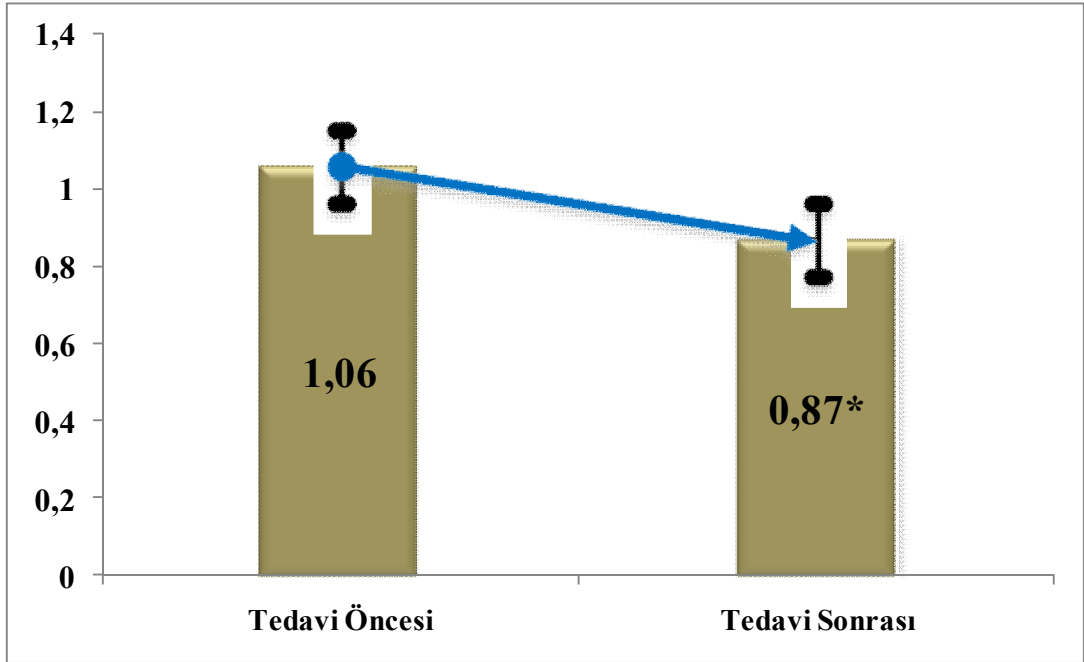
**Grafik 1.APACHE II değer dağılımı, standart hata ve eğilim çizgisi (\*p<0,0001)**

<sup>1</sup> Veri dağılımları homojen olmadığı için, veriler minimum - maksimum, medyan, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>2</sup> Tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemdeki değer değişimlerinin anlamlılık düzeyi



Grafik 2.BUN değer dağılımları, standart hata ve eğilim çizgisi (p=0,160)



Grafik 3.Olguların kreatinin değer dağılımları, standart hata ve eğilim çizgisi (p=0,013)



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis ve ağır sepsis tanısı almış olgularda temel tedavi yaklaşımı kültür antibiyogram rehberliğinde antibiyoterapi ve genel destek tedavilerinden oluşmaktadır. Organ yetmezliği gelişen olgularda bu organların fonksiyonlarını destekleyici tedaviler eklenmektedir. Antibiyoterapi, şüphelenilen odaklardan alınan kültür sonuçlarına göre düzenlenmekte, belirli periyotlarla bu işlem tekrarlanmaktadır. Sepsis tedavisine eklenen, maliyeti yüksek yeni destek tedavi yaklaşımları olan aktive protein C ve immünoterapi her olguya standart olarak uygulanmamaktadır. Bunun için APACHE II skorlaması temel alınmakta 25 ve üzeri skora ulaşan olgular, Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) koşullandırdığı protokollere bağlı olarak ve ulaşılabilirlik durumuna göre beklenen yaşam süresi uzun olan olgularda uygulanmaktadır. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde 2004 yılından itibaren olguların beklenen yaşam süresi veya SGK ödeme koşullarına bağlı olarak standart ağır sepsis tedavisine immünoterapi eklenmeye başlanmıştır.

Bu çalışmada, sepsis tanısıyla tedavi gören olgularda, klasik antibiyoterapiyi de içeren konvansiyonel sepsis tedavisi ile bu tedaviye eklenen IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sepsise sekonder gelişen ABY yoğun bakımda sıkça karşılaşılan bir tanıdır. ABY, sepsis tanısı alan hastalarda morbidite ve mortalite ile büyük oranda ilişkilidir. Sepsisin indüklediği ABY renal tübüler epitelin toksik veya iskemik hasarını içerir, bu hasar nekroz veya apoptozis ile sonuçlanarak akut tübüler nekroz tablosunu oluşturur (33). İdrar miktarında azalma, kreatinin değerlerinde yükselme ile karşımıza çıkar. Çalışmamızda IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi alan sepsisli hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla BUN ve kreatinin değerlerini taradık.

Çalışmada; IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi öncesinde vakaların BUN minimum değeri 8, maksimum değeri 107, ortalama değeri  $33.47 \pm 21.57$  idi. Tedavi sonrasında BUN minimum değeri 4, maksimum değeri 97, ortalama değeri  $27.88 \pm$

18.03 olarak bulundu. Tedavi sonrasındaki BUN değerleri azalmış olarak bulundu fakat bu istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ( $p=0,160$ ).

IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi öncesinde olguların kreatinin minimum değeri 0.4, maksimum değeri 4.9, ortalama değeri  $1.06 \pm 0.84$  idi. Tedavi sonrasında kreatinin minimum değeri 0.3, maksimum değeri 4.7, ortalama değeri  $0.87 \pm 0.63$  bulundu. Tedavi sonrasındaki kreatinin değerleri azalmış olarak bulundu. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,013$ ). Bu alışmada; IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin BUN ve kreatinin değerlerine dolayısıyla böbrek fonksiyon testleri üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır.

Çalışmada; IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi öncesinde vakaların APACHE II skorunun minimum değeri 25, maksimum değeri 32, ortalama değeri  $27.10 \pm 2.34$  iken tedavi sonrasında minimum değeri 8, maksimum değeri 29, ortalama değeri  $16.34 \pm 6.31$  olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ). IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin APACHE II skorunu anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir.

Schedel ve ark. (53) yaptıkları çalışmada IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan septik şoktaki hastalarda APACHE II skorunda 5. günden sonra azalma olduğunu bildirmişlerdir. Pilz ve ark. (54) ok merkezli, kontrollü 173 sepsis ve septik şoklu hastalar üzerinde çalışma yapmışlar. IVIG tedavisi yapılan grupta APACHE II skorunun düştüğü ve hastalığın prognozu üzerinde düzeltici etkisi olduğu bildirilmiştir. Reith ve ark. (55) yaptıkları başka bir çalışmada cerrahi sonrası intraabdominal infeksiyon gelişen hastalarda bir gruba IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulamışlar. Diğer gruba ise albumin uygulamışlar. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin prokalsitonin seviyesini düşürdüğü, klinik semptomlarda düzelme gösterdiği, hastanede kalış süresini kısalttığı, APACHE II skorunu düşürdüğü, endotoxin, TNF-, IL-8, IL-10 seviyesini azalttığı belirtilmiştir.

zayar ve ark. (56) yaptıkları çalışmada ağır sepsis tanısı konmuş 19 hastaya IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulamış, 17 hasta ile kontrol grubu oluşturulmuş. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan hastalarda MODS, SOFA, DIC skorlarında 21. günde anlamlı bir azalma olduğu fakat kontrol grubuyla IgG, IgA ve IgM kombinasyonu grubu arasında yoğun bakımda kalma süresi ve mortalite açısından

anlamli bir farklılık olmadığı izlenmiştir. APACHE II skoru başlangıçta IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş. Daha sonraki günlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş. Pentaglobin uygulanan grupta 72. saat ve 7. günde anlamlı düşme olduğu görülmüş.

Ağır sepsis tanısı yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenleri arasında yer alır. Sepsisin patofizyolojisinin anlaşılması, değişik tedaviler ve daha iyi yoğun bakım desteğinin ölüm oranını azaltmasına rağmen, halen dünyada ölüm sebeplerinin başında sepsis gelmektedir (57). Bu tedavilerden bir tanesi de intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımıdır. İntravenöz immunglobulinlerin içinde bulunan nötralizasyonu ve opsonik aktiviteyi arttıran antikorlar serumun bakterisidal aktivitesini arttırabilirler, lökositleri uyarabilir ve bakteriyel endotoksin ve eksotoksinleri nötralize edebilirler. Immunoglobulin G, özellikle de IgM antikorları kompleman aktivasyonunun sitotoksik etkilerini arttırabilirler (48). Bu özellikleri nedeni ile IVIG'nin sepsisli hastalarda yararlı olabileceği ve immünodülasyonda önemli olabileceği fikrini akla getirmiştir (46, 48, 49).

Ağır sepsiste tedaviye immünglobulin eklenmesinin mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren pek çok çalışma yapılmıştır (7, 8). Özellikle IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun standart ağır sepsis tedavisine eklenmesinin mortaliteyi azalttığı yönünde yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır (7). İntravenöz immunglobulinin etkileri lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemektir (46). IgM'den zengin immunoglobulin olan Pentaglobin de (Ig-GAM) aynı etkileri yapmaktadır.

Bu çalışmada da IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan ağır sepsisteki hastalarda tedavi sonrası ilk 28 gün içinde 42 hasta yaşıyordu, 14 hasta eksitus olmuştu. Yani olguların % 25'i eksitus olmuştu. Tedavi sonrası 28. günde 32 hasta yaşıyordu, 24 hasta eksitus olmuştu. Yani olguların % 42,8'i eksitus olmuştu. Ağır sepsise bağlı ölüm oranı günümüzde gelişmiş merkezlerde bile % 30-50 arasında değişmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 215.000'i ölümlle sonuçlanan 751.000 sepsis olgusu görülmekte ve tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (16). Avrupa'daki yoğun bakımlarda ise ağır sepsis prevalansı % 9-25'tir (20).

Yapılan çalışmalar sonucunda IVIG preparatlarında gram (+) ekzotoksinlere karşı antikorların varlığı gösterilmiştir. Gerhard ve ark. yaptıkları çalışmada Pentaglobin uyguladıkları gram (-) sepsisteki hastalarda endotoksin seviyesinin anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir (58). Schedel ve ark. (53) IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan septik şoktaki hastalarda APACHE II skorunda 5. günden sonra azalma olduğunu ve 6 haftalık mortalite oranlarının düştüğünü bildirmişlerdir. Kontrol grubunda mortalite oranı % 32 iken IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan grupta mortalite oranı % 4 olarak bulunmuştur. Schedel ve ark. Septik şokun erken fazında verilen IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun mortalite üzerinde önemli etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Endotokseminin fizyolojik ve biyolojik sonuçları ortaya çıkmadan sepsisin mümkün olan en erken döneminde immunglobulin uygulanması ile endotoksin nötralizasyonunun sağlanması gerektiği belirtilmiştir.

Dominioni ve ark. (59) sepsis skoru 20'nin üzerinde olan postoperatif septik hastalarda çok merkezli bir çalışma yapmışlar. 29 hastadan oluşan bir gruba intravenöz IgG, 33 hastadan oluşan kontrol grubuna ise albumin vermişler. IVIG ile tedavi edilen grupta mortalite oranı % 38 iken, kontrol grubunda mortalite oranı % 67 olarak bulunmuş. IVIG tedavisi yapılan hastaların mortalite oranlarının düştüğü bildirilmiştir. Vogel ve ark. (60) yaptıkları araştırmada 25 hastaya IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulamış, 25 hasta ile de kontrol grubu oluşturulmuş. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan grupta mortalite oranı 6/25 (% 24), kontrol grubunda ise mortalite oranı 11/25 (% 44) olarak belirtilmiştir. Rodriguez ve ark. (8) abdominal orjinli ağır sepsis hastaları üzerinde çalışma yapmışlar. 29 hastaya beş gün boyunca 7 ml/kg/gün dozunda IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi uygulanmış. 27 hastaya ise albumin verilerek kontrol grubu oluşturulmuş. Mortalite oranı kontrol grubunda % 33,3'e düşerken, IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisi uygulanan grupta bu oran % 8,7'e düştüğü belirtilmiş. Ağır sepsisli hastalarda IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin mortalite oranını düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Tuğrul ve ark. (61) 28 ağır sepsisli erişkin hasta üzerinde çalışma yapmışlar. 21 hastaya IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanmış, 18 hasta ile de kontrol grubu oluşturulmuş. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan grupta prokalsitonin seviyesinin düştüğünü, 28 günlük mortalite oranında ise kontrol grubu ile arasında bir fark olmadığını belirtmişler. Kontrol grubunda mortalite oranı % 33 iken, IgG, IgA ve

IgM kombinasyonu verilen grupta ise % 23,8 olarak bulunmuş. Mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada; hastaların cerrahi erişkin yoğun bakım ünitesinde kalış süresi  $35.58 \pm 28.26$  gün  $\pm$  SS olarak hesaplandı. Eksitus günü ortalaması da  $32.37 \pm 29.74$  gün  $\pm$  SS olarak saptandı. En kısa süre 5 gün iken en uzun süre 123 gün idi. medyan gün 26.5 gün olarak saptandı. De-Simone ve ark. (62) ağır sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada ise IVIG grubunda kontrol grubuna göre hastanede kalış süresinin kısaldığı fakat mortalite açısından fark olmadığı tespit edilmiştir.

IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin pahalı olması nedeniyle geniş serilerde çalışma yapılması ülkemiz koşullarında zor görülmektedir. Prospektif ya da retrospektif çalışmaların artması ve bu çalışmaların sonuçlarının meta analizleri zamanla bu ilacın ağır sepsis tablosundaki tedavi edici etkinliği hakkında kesin kararı verecektir.

Sonuç olarak yoğun bakım tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen ağır sepsis ve septik şokta mortalite oranları dünyada halen yüksek seyretmektedir. Son yıllarda immunglobulin kombinasyonlarının ağır sepsis tedavisinde; ölüm riski yüksek olgularda mortaliteyi azaltan tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ağır sepsis olgularında erken tanı, uygun antibiyoterapi ve uygun destek tedavileri ne kadar erken başlanırsa mortalite oranı düşecektir.

Çalışmamızda; IgG, IgA ve IgM kombinasyonu tedavisinin BUN değerlerini azalttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamsız ( $p=0,160$ ) olduğu, kreatinin değerlerini ise hem rakamsal hem istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı bulunmuştur ( $p=0,013$ ). Klinik olarak da immunglobulin tedavisinin BUN ve kreatinin değerleri üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir. Sepsisin çoklu organ yetmezliğiyle seyreden bir klinik tablo olduğu da göz önüne alınarak, mortalite riski yüksek, kanama riski düşük, ilk organ yetmezliği gelişimi üzerinden 24 saat geçmeden, IVIG tedavisi başlanması hedeflenmelidir. Ancak IVIG kullanımının ağır sepsis tedavi protokolünde yerini belirlemek amacı ile daha geniş serilerde çalışmalar yapılması ve bu çalışmaların meta analizleri gerektiği düşüncesindeyiz.

## ÖZET

### Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Sepsisli Hastalarda İmmunglobulin G-M-A Kombinasyonunun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, sepsis tanısıyla tedavi gören olgularda, klasik antibiyoterapiyi de içeren konvansiyonel sepsis tedavisi ile bu tedaviye eklenen IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun böbrek fonksiyon testleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2005-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı olarak IgG, IgM, IgA kombinasyonu ile tedavi edilmiş tüm olgular geriye dönük olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri; yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış süreleri, genel eksitus günü, ilk 28 günde eksitus yaşayan oranı, genel eksitus yaşayan oranı, 28. gün eksitus hızı genel eksitus hızı, tanıları kaydedildi. IgG, IgM, IgA kombinasyonu tedavisi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerdeki olguların APACHE II skorları ile BUN, kreatinin değerleri kaydedildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

Çalışmada; IgG, IgA ve IgM kombinasyonu (Pentaglobin®) tedavisinin APACHE II skorlarını hem rakamsal hem istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı ( $p < 0,0001$ ), BUN değerlerini azalttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamsız ( $p = 0,160$ ) olduğu, kreatinin değerlerini ise hem rakamsal hem istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı bulunmuştur ( $p = 0,013$ ).

Sepsisin çoklu organ yetmezliğiyle seyreden bir klinik tablo olduğu da göz önüne alınarak, mortalite riski yüksek, kanama riski düşük, ilk organ yetmezliği gelişimi üzerinden 24 saat geçmeden, IVIG tedavisi başlanması hedeflenmelidir. IVIG kullanımının ağır sepsis tedavi protokolünde yerini belirlemek amacı ile daha geniş serilerde çalışmalar yapılması ve bu çalışmaların meta analizleri gerektiği düşüncesindeyiz

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, böbrek fonksiyonları, immunglobulin G, M, A Kombinasyonu

## ABSTRACT

### **The Effects of Immunoglobuline G A M Combination on Renal functions; of patients with sepsis monitored inThe Intensive Care unit**

This study aimed to investigate effects of conventional sepsis treatment comprising traditional antibiotherapy, and IgG, IgA, IgM combinations included to this treatment on kidney function tests in cases under the treatment of diagnosed sepsis.

All cases, diagnosed with severe sepsis and treated with IgG, IgM, IgA combinations, in Adult Intensive Care Unit of Süleyman Demirel University Practice and Research Hospital between 2005-2010 have been examined. Demographic properties, age, gender, treatment period in intensive care, general eksitus day, rate of eksitus in first 28 days, rate of general eksitus life period, 28<sup>th</sup> day eksitus speed, general eksitus speed, diagnoses of cases were recorded. APACHE II and BUN scores and creatinine values of cases before and after IgG, IgM, IgA combinations treatment were also recorded. In statistical analysis and comparisons, this study used 0.05 level of significance.

This study revealed that treatment of IgG, IgA and IgM combinations (Pentaglobin®) increased APACHE II scores significantly ( $p < 0,0001$ ) and decreased BUN values but this was not statistically significant ( $p = 0,160$ ). On the other hand, the treatment decreased creatinin values significantly ( $p = 0,013$ ).

As sepsis is a clinical course that progress with multiple organ dysfunctions, IVIG treatment should be commenced in 24 hours before the development of first organ dysfunction that has high mortality and low hemorrhage risk. We believe that studies and their meta analyses should be carried out on more extensive series in order to determine the place of IVIG use in severe sepsis treatment protocol.

**Keywords:** Sepsis, kidney functions, immunglobulin G, M, A Combinations

## KAYNAKLAR

1. Bone R.C, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, ve ark. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992 Jun; 101(6):1644-1655.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Med*. 2003 Jan; 348 (2): 138-150.
3. Muckart DJ, Bhagwanjee S. Definitions of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Allied Disorders in Relation to Critically Injured Patients. *Critical Care Med*. 1997;25 (11): 1789-1795.
4. Kayhan Z. Yoğun Bakımda Enfeksiyon ve Diğer Tehlikeler In: Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul; Logos Yayıncılık 2004;899-903.
5. Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 3. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004;359-362
6. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, ve ark. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *The New England Journal of Med*. 2001 Mar; 344(10):699-709.
7. Wesoly C, Kipping N, Grundmann R. Immunoglobulin Therapy of Postoperative Sepsis. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*. 1990; 23(4):213-26.
8. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L ve ark. Effects of Highdose of Intravenous Immunoglobulin and Antibiotics on Survival for Severe Sepsis Undergoing Surgery. *Shock*. 2005 Apr; 23(4):298-304.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Med*. 2003;348: 1546–1554.
10. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Churchill Livingstone Penn. 2000;806-819.
11. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. In: İÇ HASTALIKLARI. 2. Cilt, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2003;2990-2993.
12. Doğanay M. Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M., İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;621-636.
13. Aygün G. Sepsis ve Septik Şok. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumda Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi 2002; 31:131-140.
14. Beşirbellioğlu AB. Nozokomiyal Bakteriyemi ve Sepsis. In: Haznedaroğlu T, Özgüven V, Pekcan M. Hastane enfeksiyonları, 1. Baskı, Ankara. GATA, 2003:130-144.
15. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A ve ark. Epidemiology of Sepsis and Infection in ICU Patients From an International Multicentre Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2002 Feb;28 (2):108-21.
16. 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 Jul;29(7):1303-1310.
17. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, ve ark. Sepsis Occurrence in Acutely III Patients Investigators. Sepsis in European Intensive Care Units: Results of the SOAP Study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):552-4
18. Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-Negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis*. 1992 Nov; 15(5):866-73.
19. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the Mortality of Septic Shock Changed With Time? *Crit Care Med*. 1998;26:2078–2086.



20. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, ve ark. 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.
21. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR. Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997;278: 234-240.
22. Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, editörler. *Infectious Diseases*. 1st Ed. Blackwell Science Ltd. 1996;283-300.
23. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J. Eds. *Infectious Diseases*. London: Mosby; 1999: Vole: 1(2), 47. 1-14.
24. Föyçe SJ, Becer RC, Mas W. Apatite and Maladaptive Kardiyovasküler Response in Human Sepsis *Am Heart J* 1991; 122: 1441.
25. Uzun Ö. Nozokomiyal Sepsis: Patogenez ve Klinik Özellikler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 1998; Cilt2 (4): 188-193.
26. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 1997; 112: 235.
27. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. *The New England Journal of Med*. 1999; 340: 207.
28. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve İlgili Tanımlamalar. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2005;5(2):75-79.
29. Harris RL, Musher DM, Bloom K ve ark. Manifestation of Sepsis. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1895.
30. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation. *Med Clin North Am* 1994; 78:511.
31. Set T., Şahin E.M., Böbrek fonksiyon testleri, sted 2003 ;cilt 12, sayı 9: 348
32. Cankurtaran M, Kıyıkım A. Sepsiste Renal Hemodinamive Mediyatörler. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002; 24(4): 202-208.
33. Klenzakj, Himmelforb J. *Crit. Care. Clin*. 2005; Apr; 21(2): 211-222
34. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM ve ark. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990; A Prospective Comprehensive Evaluation of Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 584.
35. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The Sepsis Syndrome in a Dutch University Hospital. *Arch Intern Med*. 1993;153: 224.
36. Martin MA. Epidemiology and Clinical Impact of Gram-Negative Sepsis. *Infect Dis. Clin North Am* 1991; 5: 793.
37. Martin MA, Silverman HJ. Gram-Negative Sepsis and The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Infect Dis*. 1992; 14: 1213.
38. Tabak F. Sepsis ve Septik Şok. *Prognoz*. 1999; Cilt.2, Sayı.3: 178-185
39. Bone RC. Gram-Positive Organisms and Sepsis. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 26.
40. Emin T, Haydar S. Yoğun Bakım Sorunları ve Sepsis Tedavileri. *Türkiye Klinikleri*. Ankara 2003; 971-973.
41. Dellinger R, Carlet J M, Masur H., Gerlach H, Calandra T, Cohen J., Marshall J.,. Critical care med: Surviving Sepsis Guidelines For Management Of Severe Sepsis and Septic Shock 2004; 32: 858-873.
42. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F ve ark. Intensive Insulin Therapy in The Critically Ill Patients. *The New England Journal of Med*. 2001; 345: 1359-1367
43. Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. In: Şahinoğlu AH (ed.). *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*. Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-574.
44. Anderson MR, Blumer JL. Advances in The Therapy for Sepsis in Children. *Pediatry Clin North Am* 1997; 44: 179-205.
45. Van der Poll T. Immunotherapy of Sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 165-174.

46. Werdan K. Supplemental Immunoglobulins in Sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37: 341-349.
47. Werdan K. Pathophysiology of Septic Shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Various Therapeutic Approaches with Special Emphasis on Immunoglobulins. *Ther Apher.* 2001; 5: 115-122.
48. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of Intravenous Immunoglobulin to Prevent or Treat Infections in Persons with Immune Deficiencies. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 93-102.
49. Zanetti G, Calandrea T. Intravenous Immunoglobulins and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for The Management of Infection in Intensive Care Units. *Curr Opin Crit Care.* 1997; 3: 342-34.
50. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-Inflammatory Therapies to Treat Sepsis and Septic Shock: a Reassessment. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1095-1100.
51. Opal SM, Cross AS. Clinical Trials for Severe Sepsis. Past Failures and Future Hopes. *Inf Dis Clin N Am.* 1999; 13: 285-297.
52. Lissner R, Struff WG, Autenrieth IB, Woodcock BG, Kach H. Efficacy and Potential Clinical Applications of Pentaglobin, an IgM Enriched Immunoglobulin Concentrate Suitable for Intravenous Infusion. *Eur J Surg Suppl.* 1999; 7-25.
53. Schedel I, Dreikhausetv U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balıkcıoğlu S, Coldewey R ve ark. Treatment of Gram-Negative Septic Shock with an Immunoglobulin Preparation: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med.* 1991; 19: 1104-1113.
54. Pilz G, Kreuzer E, Kaab S, Appel R, Werdan K. Early Sepsis Treatment with Immunoglobulins After Cardiac Surgery in Score Identified Post Cardiac Patients at High Risk for Sepsis. *Chest* 1994; 105: 76-82.
55. Reith HB, Rauchschalbe SK, Mittelkötter U, Engemann R, Thiede A, Arnold A, Lissner A. IgM –Enriched Immunoglobulin (Pentaglobin) Positively Influences The Course of Post-Surgical Intra-Abdominal Infections. *European Journal of Med Research.* 2004 Oct; 9: 479-484
56. Özayar E. Sepsiste Pentaglobin Uygulaması ve Sonuçları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi. Ankara. 2006; 74-75.
57. Fenton KE, Parker MM. Severe Sepsis: Recent Advances in Management and the Need to do More. *Advances in Sepsis.* 2004; 3 (3): 75-82.
58. Behre G, Schedel I, Nentwig B, Wormann B, Essink M, Hiddeman W. Endotoxin Concentration in Neutropenic Patients with Suspected Gram-Negative Sepsis: Correlation with Clinical Outcome and Determination of Anti-Endotoxin Core Antibodies during Therapy with Polyclonal Immunoglobulin M-Enriched Immunoglobulins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Oct. 1992; 2139-2146.
59. Dominioni L, Dionigi R, Zanello M, Chiaranda M, Dionigi R, Acquario A, ve ark. Effects of Highdose IgG on Survival of Surgical Patients with Sepsis Scores of 20 or Greater. *Arch Surg.* 1991; 126: 236-240.
60. Vogel F: Bewertung der Intravenösen IgM-Therapie bei Schweren Nosokomialen Infektionen (Ergebnis einer kontrollierten randomisierten Studie). In: *Klinisch Angewandte Immunologie.* Deichner HH, Schoeppe W. (Eds). Berlin: Springer 1988: 30-41
61. Tuğrul S, Özcan PE, Akıncı Ö, Seyhun Y, Çağatay A, Çakar N ve ark. The Effects of IgM-Enriched Immunoglobulin Preparations in Patients with Severe Sepsis. *Critical Care.* 2002; 6: 357-362.
62. De Simone C, Delogu G, Corbetta G: Intravenous Immunoglobulins in Association with Antibiotics: a Therapeutic Trial in Septic Intensive Care Unit Patients. *Crit Care Med.* 1988; 16: 23-26.