

TC
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM
DALI

**AĞIR SEPSİS OLGULARINDA KONVANSİYONEL TEDAVİ İLE
BU TEDAVİYE EKLENEN AKTİVE PROTEİN C VE
İMMÜNGLOBULİN G, A VE M KOMBİNASYONUNUN
MORTALİTE VE KAN GAZI TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Adnan ALACA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Füsun EROĞLU**

ISPARTA - 2008

TC
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM
DALI

**AĞIR SEPSİS OLGULARINDA KONVANSİYONEL TEDAVİ İLE
BU TEDAVİYE EKLENEN AKTİVE PROTEİN C VE
İMMÜNGLOBULİN G, A VE M KOMBİNASYONUNUN
MORTALİTE VE KAN GAZI TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Adnan ALACA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Füsun EROĞLU

ISPARTA - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ÖNSÖZ	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.2. Etyoloji	4
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Fizyopatoloji	7
2.4.1. Konağa Ait Faktörler ve İnfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.4.2. Mikrobiyal Faktörler	9
2.5. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	14
2.6. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	18
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.7.1. Skarlama Sistemi	21
2.8. Prognoz	22
2.9. Tedavi	23
2.9.1. Antibiyoterapi	23
2.9.2. Destekleyici Tedavi	26
2.9.3. Yeni Tedavi Yaklaşımları	30
3. MATERYAL METOD	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
ÖZET	55
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	59

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Füsun EROĞLU olmak üzere, tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde büyük katkısı olan Doç. Dr. Lütfi YAVUZ'a ayrıca eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Sadık ÖZMEN'e, Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Tülay Tuncer PEKER'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Berit Gökçe CEYLAN'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan Salih BEDE, Nazan SAĞLAM'a teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteği ile hep yanımda olan eşim Aslıhan ALACA'ya şükranlarımı sunarım.

Ve maddi ve manevi destekleri ile hep yanımda olan anne ve babama, kısacası tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. ADNAN ALACA

KISALTMALAR

APC	Aktive Protein C
Ig	İmmünglobulin
IgA	İmmünglobulin A
IgM	İmmünglobulin M
IgG	İmmünglobulin G
Ig-GAM	IgG, IgA, IgM Kombinasyonu
FDA	Food and Drug Administration
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
MODS	Multiorgan Dysfunction Syndrome
ACCP	American College of Chest Physicians
SCCM	The Society of Critical Care Medicine
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
DM	Diabetes Mellitus
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
TSST-1	Toksik Şok Sendromu Toksini-1
LPS	Lipopolisakkarit
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
PAF	Platelet Activating Factor
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
PGI₂	Prostasiklin
GM-CSF	Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Eden Faktör
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
IF-α	İnterferon alfa
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
GIS	Gastro İntestinal Sistem
NO	Nitrik Oksit
ADH	Antidiüretik Hormon
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
CRP	C-Reaktif Protein
PCT	Prokalsitonin
APACHE	Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation
APS	Akut Fizyoloji Skoru
GCS	Glasgow Koma Skoru
SAM	Sulbaktam+Ampisilin
CAM	Amoksisilin+Klavulanik asid
MRSA	Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus

CVP	Santral Venöz Basınc
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
ScVO₂	Santral Venöz O ₂ Satürasyonu
G-CSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
USA	United States of America
AT III	Antitrombin III
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
TAFI	Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitörü
EPCR	Endotel Protein C Reseptörü
INR	International Normalized Ratio
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
LSD	Least Significant Differences

1. GİRİŞ

Patogenez ve tedavide kaydedilen çok önemli gelişmelere karşın sepsis, halen önemini koruyan bir enfeksiyon ve enfeksiyona reaksiyon tablosudur. Tedavi protokollerine eklenen yeni faktörlere rağmen özellikle organ yetmezliklerinin de eklendiği septik şok durumunda mortalite en iyi merkezlerde bile % 26-82 gibi çok yüksek seviyelerdedir (1). Organ yetmezlikli ciddi sepsis tanısı almış bu olgularda mortalitenin yüksek olmasının bir çok nedeni vardır. Daha yoğun tedavi uygulanması, daha fazla immün süpresyon yapabilen tedavi protokollerinin varlığı, endotrakeal entübasyon, intravasküler ve üriner kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin daha yoğun kullanılması, antibiyoterapiye dirençli patojenlerin artması bu nedenlerin arasında sayılabilir (1,2).

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 (3).

Ağır sepsiste tedaviye immünglobulin eklenmesinin mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren pek çok çalışma yapılmıştır (4-8). Özellikle İmmünglobulin-G (IgG), İmmünglogulin-A (IgA) ve İmmünglobulin-M (IgM) kombinasyonunun (Pentaglobin®) standart ağır sepsis tedavisine eklenmesinin mortaliteyi azalttığı yönünde son yıllarda yapılmış çalışmalar öne çıkmaktadır (4).

Çalışmamızda 2004-2006 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısıyla tedavi

gören olgularda, klasik antibiyoterapiyi de içeren konvansiyonel sepsis tedavisi ile bu tedaviye eklenen APC ve IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun (Ig-GAM) kan gazı testleri ve sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Sepsis; sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır (1).

Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsitemi, 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 (Tablo 1) (9).

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları

İnfeksiyon	Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar yanıtıdır.
Bakteriyemi	Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. a. Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması b. Kalp atım hızının >90/dk olması c. Solunum hızının >20/dk veya PaCO ₂ <32 mmHg olması d. Lökosit sayısının >12 000/mm ³ veya <4 000/mm ³ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formunun bulunması.
Sepsis	İnfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. İnfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis	Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon	Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok	Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)	Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.2. Etyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir (2). Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle enfektif olarak oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi noninfeksiyöz olaylarda da gelişebilmektedir. Noninfeksiyöz 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 Tablo 2'de gösterilmiştir (11).

Tablo 2. SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar

1. İnfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin eksojen 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 pozitif 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). Bakteriemi etkenleri Tablo 3'de gösterilmiştir (11).

Tablo 3. Bakteriyemi etkenleri

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin Gram pozitif koklar, hastane ve yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin Gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir (11). Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir (13).

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 (12).

Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta *Candida* 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 (14).

Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır (14).

2.3. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilir ülke olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100 000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100 000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir (13). Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751 000 ağır sepsis olgusu olduğu (1 000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır (15).

Brun-Buisson ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir (16). 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 yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bulunmuştur (17). Yine Türkiye'de yapılan sürveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı % 7,6 olarak saptanmıştır (18).

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 (19). Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'de özetlenmiştir (12).

Tablo 4. Sepsiste predispozan faktörler

Konağa Ait Faktörler	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alta 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 immunosupresif tedaviler) 5. Geniş travma ve yanıklar 6. Lokal infeksiyonlar 7. Septik abortus, lohusalık 8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler	<ol style="list-style-type: none"> 1. YBÜ'nde bakım 2. İnvaziv damar kateterleri 3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi 4. Hemodiyaliz 5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör) 6. Büyük cerrahi girişimler

2.4. Fیزیopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofیزیolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir (2). Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

2.4.1. Konağa Ait Faktörler ve İnfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümoral immünite gibi infeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'de özetlenmiştir (12).

Tablo 5. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

Sepsis gelişen hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal İnfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal infeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir infeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis ve S.aureus gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir infeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer infeksiyon odağı üriner sistem infeksiyonları, jinekolojik infeksiyonlar ve damar içi kateter infeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanılan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir (14).

2.4.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır. Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir (12).

Tablo 6. Virülans faktörleri

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
S.pneumoniae	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C-Substans, M-Protein, Pnömolizin
Grup A streptokoklar	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
S.aureus	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, ‘Clumping’ faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa,beta,gama,delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
B.cereus	Serolizin
B.alvei	Alveolizin
C.perfringens	Perfringolizin O (Q-toksin)
C.septicum	Septikolizin (gama-toksin)
C.histolyticum	Histolikolizin (delta-toksin)
L.monocytogenes	Listeriolizin O
E.coli	Endotoksin, Alfa-hemolizin
P.aeruginosa	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir.

Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD₁₄ reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür (20).

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,

2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,

3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.4.2.a. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis

sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve infeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.

2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.

3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvar yanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisi diğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immun paralizi ya da immun yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7'de verilmiştir (12).

Tablo 7. Endojen mediyatörler

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
İnterlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF: Platelet Activating Factor)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PGE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-İnterferon
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF:Endothelium-derived relaxing factor)
Endotelin-I
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins)
Damar permeabilite faktörü
'Transforming growth' faktör beta
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-I, İntrasellüler adezyon molekülü-I=ICAM-I, Damar hücresi adezyon molekül-I), Beta-Endorfin, Bradikinin

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A₂, PGE₂, PGI₂'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediyatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır.

Endojen mediyatörlerin endotelyal hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelyal dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir.

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatör tanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktördür (21).

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan myokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir. Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2 de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (10).

TNF- α 'nın endojen mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin

dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IF- α), prostaglandin E₂ (PGE₂), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (2).

Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan S.aureus suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TŞST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülan grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler (2).

2.4.2.b. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C_{3a} ve C_{5a} endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C_{5a} Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C_{5a}'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır (20).

2.4.2.c. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması

akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir (20).

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde % 77, gelişmeyenlerde % 32 olarak bildirilmektedir (12).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile % 26-53, S.aureus ile % 20-29, S.epidermidis ile % 17, S.pneumoniae ile % 14-46, Bacteriodes türleri ile % 25 olarak bildirilmektedir (12).

2.5. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GIS) görülmektedir.

2.5.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregülasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaktif mediyatörler infeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (22-25). Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik

dolaşıma da yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormonun (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir (26).

2.5.1.a. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.5.1.b. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır (27).

2.5.1.c. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimal sunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır (28,29). Bazen bu kapillerlerde kan akımı ya hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdan kapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagülan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve myokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır (30). Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.5.2. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tabloda koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (31,32).

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. İnfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler (33).

Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve arşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provoke edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son

evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir (34-36).

2.5.3. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır (31,37). Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır (38).

2.5.4. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıcına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelyal sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşurmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir (31,32).

2.5.5. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birlikte (31,32). Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en

çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir (39).

2.5.6. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir (31,32). Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.6. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinler çeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bu nedenle plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısa ömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP'nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pektorisde de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik

inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel infeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli infeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hem infeksiyonun varlığını göstermek hem de antiinfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir (40).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile infeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir (34). Sepsis ateş, taşikardi ve taşipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir infeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur (2). Vücut ısısının $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ veya $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12\ 000/\text{mm}^3$ veya $<4\ 000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş / hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma / kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz / nütropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz
5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni / DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası infeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı infeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır. Cerrahi drenaj gerektirecek infeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir (2).

2.8. 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 hospitalizasyonu izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skor hesaplamaya alınmıştır (1).

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.) hikayesi varsa, cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan, elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir.

3. İlk 24 saat içindeki fizyolojik ölçümlerin en kötü değerleri: Bu ölçümler, rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PaO₂, arteryel pH, serum sodyumu ve potasyumu, kan kreatinin, hemotokrit 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 (1).

2.9. Prognoz

Sepsis tanı ve tedavisinde ilerlemelere karşın mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı % 20-80 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlanabilir.

Gram negatif bakteriyel sepsislerde % 45-50, Gram pozitif sepsislerde % 20-30, anaerop sepsislerde ise % 15-30 ölüm oranı bildirilmektedir (12).

Şok, DIC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı % 70-90 arasında değişmektedir. Etkenlere göre de ölüm oranı farklılık gösterir.

Sepsiste prognozu etkileyen faktörler;

1. Altta yatan hastalıklar (nötropeni, hipogammaglobulinemi, diabet, alkolizm, böbrek yetersizliği, solunum yetersizliği)

2. Yaş
3. Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri)
4. Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
5. İnfeksiyon kaynağı
6. İnfeksiyonun geliştiği yer (nozokomiyal)
7. Hastanın yattığı servis (YBÜ)
8. Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
9. Tedavinin başlamasına kadar geçen zaman

2.10. Tedavi

Standart sepsis tedavisi; antibiyotik kullanımı, enfeksiyon odağının uzaklaştırılması ve genel anlamda destek tedavisinden oluşmaktadır. Sepsiste yararlanan destek tedavisi; vazoaktif ajan kullanımı, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon, transfüzyon gibi çok yönlü yaklaşımları içermektedir.

Antibiyotik seçimi, etken mikroorganizmaya bağlı olup; klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar verileri doğrultusunda seçilmelidir. Sepsis tedavisinin başlangıcında etken mikroorganizma genellikle bilinmemektedir. Antibiyotik seçiminde sepsise yol açan enfeksiyon odağının lokalizasyonu bu aşamada önemlidir. İnfeksiyon odağına göre olası etken mikroorganizmalara uygun geniş spektrumlu ampirik İV antibiyoterapi gecikmeden başlatılmalıdır (2).

2.10.1. Antibiyoterapi

Olası enfeksiyon odağına yönelik antibiyotik tedavisinin gecikmeksizin, parenteral olarak başlatılması tedavide temel yaklaşımlardandır. Antibiyoterapinin

başarısındaki en önemli faktör destek tedavisinin etkinliği ve predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Predispozan faktörler arasında infektif kateterler, apse, yabancı cisimler sayılabilir.

Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağ kalımı arttırdığı belirtilmektedir (42-44). Yoğun bakıma kabul edilen sepsis hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada, organ yetmezliği şiddetinin ilk 3 gün mortalitesinde belirleyici faktör olarak öne çıktığı; genel mortalite üzerine ise asıl belirleyici faktörün etkene yönelik erken, uygun antibiyotik kullanımı olduğu ve mortaliteyi 8 kat azalttığı belirtilmektedir (44).

Hastaneye kabul edilen tüm sepsis olguları üzerinde yapılan bir başka çalışmada; antibiyoterapiye başlamada gecikilen her saat için mortalitede % 9 artma olduğu bildirilmektedir. Çalışmacılar septik şok olgularında mortaliteyi predikte eden tek faktörün antibiyoterapiye başlamada gecikme olduğunu belirtmektedirler (45).

Uygun antibiyotik seçiminde göz önünde bulundurulacak kriterler (12):

1. Enfeksiyonun nozokomiyal olup olmadığı
2. Eşlik eden sistemik hastalık
3. Primer enfeksiyon odağı
4. Olası enfeksiyon etkeni
5. Sık izole edilen etkenlerin antibiyotik direnç durumu.

Enfeksiyonun nozokomial olup olmaması ilk olarak dikkat edilmesi gereken unsurdur.

Kaynağa göre olası enfeksiyon etkenleri ve ampirik tedavi seçenekleri Tablo 8 ve Tablo 9'da sunulmuştur (10).

Tedavi süresi alınan klinik yanıt ve etkene bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle 7-14 gündür. Genel bir kural olarak hastanın ateşi düştükten veya

laboratuvar değerleri normale döndükten sonra 3 gün daha antibiyoterapiye devam edilmelidir. İstisna olarak febril nötropenik hastalarda en az 14 gün, S.aureus sepsisinde ise en az 21 gün tedavi sürdürülmelidir.

Tablo 8. Hastane dışı sepsis kaynakları

KLİNİK	PATOJEN	ANTİBİYOTİK
Toksik Şok Sendromu (Vajinal Tampon, Yanık, İnfekte yara)	S. aureus	Nafsilin, Sefazolin, SAM, CAM
Toksik Şok Sendromu (Sellülit, Solunum Yolu İnfeksiyonu)	Grup A,B,C streptokoklar	Penisilin G Parenteral makrolid Seftriakson
Sellülit ve Fronkülozis	S.aureus	Nafsilin, SAM/CAM, Sefazolin
Septik Abortus	Anaerobik bakteriler (B.fragilis), Enterobacteriaceae, C.trachomatis	(SAM/CAM, Sefoksitin)+ Doksisiklin, Klindamisin+ Aminoglikozid, Sefotaksim, Seftriakson
Üriner İnfeksiyon	Enterobacteriaceae (% 90 E.coli)	2. veya 3. kuşak sefalosporin SAM/CAM Aminoglikozid Florokinolon
Splenektomize Hasta (Odak yok)	S.pneumoniae H.influenzae N.meningitidis	Sefotaksim Seftriakson SAM/CAM
Barsak Perforasyonu veya Pelvik İnfeksiyon	Enterobacteriaceae B.fragilis Enterokoklar	Sefoksitin, SAM/CAM, Klindamisin/ Metronidazol + Aminoglikozid

SAM: Sulbaktam+Ampisilin, CAM: Amoksisilin+Klavulanik asid.

Tablo 9. Hastane içi sepsis kaynakları

KLİNİK	PATOJEN	ANTİBİYOTİK
Dekübitüs Ülseri	Anaeroplara (B.fragilis) Enterobacteriaceae S.aureus	SAM / CAM+aminoglikozid, Sefoksitin+aminoglikozid, Tikarsilin-Klavulanat, Piperasilin-Tazobaktam, Karbapenem
Postoperatif Cerrahi Alan İnfeksiyonu (GİS ve kadın pelvik bölgesi dışında)	Grup A streptokok S.aureus Enterobacteriaceae Pseudomonas spp.	SAM/CAM/Sulbaktam-sefoperazon+aminoglikozid, Tikarsilin-Klavulanat, Piperasilin-Tazobaktam, Karbapenem Siprofloksasin+Klindamisin/metronidazol
Postoperatif Cerrahi Alan İnfeksiyonu (GİS ve kadın pelvik bölgesi)	Yukarıdakilere ek olarak; B.fragilis Enterokoklar Grup B ve C streptokoklar	Sefoksitin, Klindamisin/Metronidazol+aminoglikozid, SAM/CAM, Tikarsilin-Klavulanat, Piperasilin-Tazobaktam, Karbapenem
Üriner İnfeksiyon	Enterobacteriaceae P. aeruginosa	Ofloksasin / Siprofloksasin, Amikasin Sulbaktam-Sefoperazon, Tikarsilin-Klavulanat, Piperasilin-Tazobaktam, Karbapenem
Yanık İnfeksiyonu	MRSA Pseudomonas spp. Enterobacteriaceae	Vankomisin/Teikoplanin + (Amikasin+seftazidim) Vankomisin/Teikoplanin + Karbapenem

2.10.2. Destekleyici Tedavi

2.10.2.a. Sıvı Tedavisi

Sepsiste antibiyotik tedavisi kadar destek tedavisi de önemlidir. Ağır sepsis ve septik şokta tedavide en önemli nokta hipovoleminin düzeltilmesidir. Santral venöz basınç (CVP) veya pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) monitörizasyonu altında yeterli sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Organ yetmezliği gelişimini ve mortaliteyi azaltmak için hastalara gerek acil servise kabulünde, gerekse serviste tanı konulduğu anda uygun antibiyotik tedavisi ile beraber yeterli sıvı resüsitasyonuna başlanması gerekmektedir.

Yeterli sıvı resüsitasyonu için hedef (46);

1. Ortalama arter basıncı >70 mmHg
2. İdrar çıkışı >0.5 ml/kg/saat
3. Santral venöz basınç (CVP): 8-12 mmHg
4. Santral venöz O₂ satürasyonu (ScVO₂) >% 70 olmalıdır.

Ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalara santral venöz kateter takılması, sıvı resüsitasyonunun monitörizasyonu ile birlikte, kullanılacak parenteral ilaçlar için de uygun bir yol oluşturarak tedaviye yardımcıdır. Replasmanda kullanılacak sıvının kesin bir sınırı yoktur. Akciğer ödemi pulmoner vasküler hidrostatik basınç >18 mmHg olduktan sonra başladığı için santral venöz basınç monitörize edilmelidir.

Kolloid ve kristaloid sıvıların birbirlerine üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir (47). Ekstrasellüler kompartmanda dağılım farkı nedeniyle, aynı etkiyi sağlamak için kolloidlere göre yaklaşık üç kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gerekmektedir. Kristaloidler intravasküler kompartmandan interstisyel kompartmana hızla dağıldığı için kolloidlere oranla daha fazla ödem tablosuna neden olabilirler. Albumin de kristaloidler kadar güvenlidir, fakat maliyeti daha fazladır (48).

Randomize kontrollü bir klinik çalışmada, acil servise başvuru anından itibaren hızlı sıvı resüsitasyonuna başlanmasının ve hemodinamik parametrelerin yanı sıra, ScVO₂ değerinin % 70'in üzerinde tutulmasını hedeflemenin, sağ kalım üzerine avantaj sağladığı gösterilmiştir (49). Sıvı resüsitasyonu ile hedef değerlere ulaşamayan hastalarda, eğer hematokrit değerleri % 30'un altında ise eritrosit süspansiyonu verilebilir. Buna rağmen hedefler sağlanamıyorsa vazoaktif ajan kullanımına başlanmalıdır.

Epinefrin, yan etkileri nedeniyle ilk tercih edilen ajan olmamalıdır (50). Dopamin ya da norepinefrin vazoaktif destek amaçlı kullanılacak ilk ajanlardandır ve birbirlerine üstünlüğünü gösteren, kanıt derecesi yüksek bir çalışma yoktur (50,51).

Norepinefrinin inotropik ve kronotropik etkisi minimaldir. Dopaminin, renal dozda destek tedavisinde yeri yoktur (52). Sıvı replasmanı ve vazopresör desteğe rağmen hedeflenen ScVO₂ değerine ulaşamıyorsa, mekanik ventilatör tedavisi altında oksijen sunumu ve tüketimi optimuma getirilmelidir.

2.10.2.b. Mekanik Ventilasyon

Septik şokta solunum sayısının artması ve akciğer patolojilerine bağlı olarak solunum işi artar. Bu nedenle bu tür olgularda acil oksijen desteği sağlanmalıdır. Arteriyel saturasyon >% 92 olacak şekilde oksijen desteği ayarlanmalıdır. Konvansiyonel tedaviler ile bu durum sağlanamıyorsa, solunum sıkıntısına sokacak veya solunum işini artıracak bilinç bulanıklığı, ağır şok veya metabolik asidoz tablosu var ise mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

Ağır sepsiste ARDS gelişme insidansı yüksektir. Bu olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak tanımlanan yaklaşım altında ventilatuvar destek uygulanmalıdır. Düşük tidal volümlü (0.6 ml/kg) ve plato basıncının düşük tutulduğu (<30 cmH₂O) ventilasyon stratejisinin, yüksek tidal volümlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (53).

2.10.2.c. Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri

Yoğun bakımda sepsis tanısı altındaki olgularda ABY'nin tabloya eklenmesi mortaliteyi % 53-73 gibi yüksek seviyelere çıkarmaktadır (54-57). Bu olgularda renal replasman tedavi gereksinimi % 58-70 arasındadır (45,55). Konvansiyonel aralıklı diyaliz uygulaması, etkin metabolik kontrol sağlamasına rağmen, bu olgularda sıklıkla hemodinamik instabilite varlığı nedeniyle düşük akımlı devamlı diyaliz uygulamalarının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Bu konuda iyi planlanmış, uygun randomize edilmiş çalışma olmamakla beraber, iki renal replasman tedavi yöntemini karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde mortalite açısından fark olmadığı bulunmuştur (58).

2.10.2.d. Kortikosteroid Tedavisi

Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar vardır (59,60). Septik şokta adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılığın azalmasının kortikosteroidlerle engellendiği ve reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir (61,62). Bu sonuçlar ile kortikosteroidler yeniden gündeme gelmiş, geç dönem septik şoklu hastalarda kortikosteroid kullanımı ile hemodinamik iyileşme olduğu ve vazopresör tedavi gereksiniminde azalma olduğu gösterilmiştir (63,64).

Ağır sepsis ve septik şokta kortikosteroid tedavisinin, 30 mg/kg'dan yüksek dozda ve 1-2 günlük kısa tedavi protokolü altında kullanımı önerilmemektedir. Yapılan bir çalışmada özellikle vazopresör kullanımı gereken sepsis olgularında, 100 mg hidrokortizonun günde 3 kez, 5 gün süre ile kullanımının; şok tablosunu belirgin olarak geriletmediği, organ yetmezliği ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (61).

2.10.2.e. Stres Ülseri ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Koagülasyon anomalisi, trombositopeni, GIS hipoperfüzyonu varlığı ve uzun süre mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi nedeniyle, sepsis tedavisi altındaki olgular stres ülseri gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu tür olgularda profilaktik tedavi uygulanmalıdır (65).

Tüm ağır sepsis, septik şok hastalarına derin ven trombozunu önleyici tedavi olarak heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir (65). Heparinin kontrendike olduğu hastalarda kompresyon çorapları uygulanmalıdır.

2.10.2.f. Glisemi Regülasyonu ve Beslenme

Yoğun bakım hastalarında ideal kan şekeri seviyeleri fizyolojik sınırlar içerisinde olmalıdır. Yüksek kan şekeri seviyeleri enfeksiyona eğilim nedeniyle morbiditeyi arttırıcı etkiye sahiptir.

Van Den Berghe ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmalarında, sepsis tanısı konulmuş yoğun bakım hastalarında kan şekerinin 80-110 mg/dL arasında tutulmasının mortaliteyi % 34 oranında azalttığı gösterilmiştir (66). Araştırmacılar bu

glisemi kontrolü altında, bakteriyemi insidansının, ABY gelişiminin, kan transfüzyon gereksiniminin ve polinöropati görülme sıklığının azaldığını bildirmektedirler.

2.10.3. Yeni tedavi yaklaşımları

Yeni tedavi yaklaşımlarında; sepsisin ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla kullanılan, mikrobiyal toksinleri hedef alan, inflamatuvar kaskadı etkileyen, koagülasyonu düzenleyen, konak savunmasını güçlendiren ajanlar yer almaktadır (2).

2.10.3.a. Monoklonal Antiendotoksin Antikor

Gram negatif sepsis veya septik şokta antiendotoksin monoklonal antikorlarının klinik kullanımı bir çok çalışmada denenmiştir. Bu ajanların standart agresif sepsis tedavileri ile birlikte verildiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaların bazılarında sonuçlar başarılı iken bazılarında da beklenen düzeyde başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Gram negatif sepsisi olan hastaların erken dönemde tanınması ve antiendotoksin tedavisinden fayda görebileceklerin ayırımı zordur. Günümüzde monoklonal antiendotoksin antikorlar klinik kullanım için mevcut değildir (2).

2.10.3.b. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF; Filgrastim) sepsiste immün yanıtı yardımcı olarak kullanılmaktadır. Toplum kaynaklı bakteriyel pnömonide filgrastim verilen hastaların plaseboya oranla, akciğer grafisinde infiltrasyonda daha hızlı düzelme ve sepsis ile ilişkili daha az organ yetmezliği gelişimi gösterdikleri, bu bulgularının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir. Ağır pnömoni ve sepsisli olgularda yapılan başka bir çalışmada, tedaviye filgrastim eklenenlerde plasebo grubuna oranla mortalitenin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu yardımcı tedaviden hangi grup olguların yararlanabileceği, uygun doz ve uygulama zamanının belirlenmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği çalışmacılarca vurgulanmaktadır (2).

2.10.3.c. Glukokortikoid Dışı Antiinflamatuvar Ajanlar

Birçok glukokortikoid dışı antiinflamatuvar ajanlar sistemik inflamatuvar yanıtı durdurmada kullanılmak üzere araştırılmaktadır. Bu ajanlar arasında interlökin-1 reseptör antagonistleri, bradikinin antagonistleri, trombosit aktive edici faktör antagonistleri, tümör nekrozis faktöre karşı monoklonal antikorlar, çözünebilir tümör nekroz faktör reseptörleri ve prostoglandin antagonistleri sayılabilir. Bu ajanlar ile yapılan çalışmalarda, sepsiste yüksek dozlarda zararlı olabildikleri veya yararlı etkilerinin çok az olduğu yönünde bilgiler verilmektedir (2). Bu tedaviden fayda görebilecek alt hasta grublarının belirlenmesi için daha geniş seride çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (2).

2.10.3.d. Aktive Protein C Tedavisi

Drotrecogin alfa (activated) (Xigris, Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA), rekombinan insan aktive protein C formudur (APC). Ölüm riski taşıyan yetişkin ağır sepsisli hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafından 2001'in son çeyreğinde kullanımı onaylanmıştır (67).

Mortaliteyi azaltıcı etkisi geniş ve kontrollü bir faz 3 çalışma ile gösterilmiş olan APC ümit verici görünmektedir (68). Sepsis sırasında azalan endojen protein C'ye benzer şekilde davranarak antitrombotik, antiinflamatuvar ve profibrinolitik etki göstermektedir. Bu çalışmada APC 96 saat boyunca 24 mcg/kg/saat hızda verilmiş, kardiyovasküler ve solunum sistemi fonksiyon bozukluğunu plasebo grubuna göre daha hızlı düzeltmiştir. Şok, asidoz, oligüri veya hipoksemi ile birlikte hedef organ fonksiyon bozukluğu olan ağır sepsis olgularında yardımcı tedavi ajanı olarak son yıllarda APC'nin klinik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Kanama eğilimini arttırması ise en ciddi ve mortel yan etki olarak kabul edilmektedir (1).

Sepsis koagülasyon sisteminin de aktive olduğu bir sendromdur. İnfeksiyonun sınırlandırılması için aktive olan koagülasyon kaskadı; sepsiste kontrolsüz olarak tetiklenmekte, damar içi yaygın pıhtılaşma ve ardından kapillerlerde mikrotrombüsler ile doku hipoksisine ve sonuçta organ yetmezliği gelişimine yol açmaktadır (35). Proinflamatuvar sitokinlerin koagülasyon kaskadını aktive etmesi

sonucu antikoagulan ajanlardan antitrombin III (AT III) ve protein C seviyeleri azalır. AT III ekstrensek yoldaki faktörlerden IXa, XIa, XIIa'ya ek olarak faktör Xa, IIa ve plazmini inhibe eder. Aktive olmuş protein C, faktör Va ve VIIa gibi faktörleri inhibe eder. AT III ve Protein C'nin azalması koagülasyon sisteminde dengenin prokoagulan tarafa kaymasına sebep olmaktadır.

Protein C, K vitaminine bağlı karaciğerde sentezlenen bir zimojendir. Endotelde trombin-trombomodülin kompleksi tarafından parçalanarak aktif formu APC'ye dönüşür. APC'nin plazma yarı ömrü 15-30 dakikadır. APC etkisini koagülasyon kaskadında 3 noktada gösterir (69):

1. Karaciğerden K vitaminine bağlı olarak aktif formda sentezlenen protein S ile birlikte endotelde Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı irreversible inhibe ederek aPTT değerlerinde uzamaya yol açar.

2. Fibrinoliz inhibitörü olan Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1'i (PAI-1) inhibe eder.

3. Fibrinoliz inhibitörü olan Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitörü'nü (TAFI) inhibe eder.

Bu etkileri dışında, Endotel Protein C reseptörüne (EPCR) bağlanarak, Proteaz Aktive Reseptör-1'i uyarak, Nükleer faktör-kappabeta'yı inhibe eder (70). Bu yolla TNF ve IL-6 ekspresyonunu azaltıp, apoptozu engellemektedir.

Protein C düzeyleri sepsiste erken dönemde azalır ve azalan protein C düzeyleri hastalığın ağırlığıyla ve kötü prognozla ilişkilidir (71). Karaciğerde azalmış yapım, endotelde aktive forma çevrimin azalması, komplemana bağlanması nedeniyle serbest protein S düzeylerinin azalması, PAI-1 ve Protein C İnhibitörü etkisi ile aktive formun inhibisyonu ve mikrotrombotik sürece bağlı artmış tüketim, sepsiste APC düzeylerinin azalmasına sebep olmaktadır (72).

Tedaviden belirgin şekilde fayda gören hasta grubu, birden fazla organ yetmezliği olanlar ve APACHE II skoru >24 olan hastalardır. Organ yetmezliği gelişmesini izleyen dönemde APC tedavisine başlama zamanı da mortalite üzerine

belirgin etkiye sahip bir diğer faktör olarak kabul edilmektedir. İlk organ yetmezliği geliştikten sonra 24 saat içinde tedaviye başlanan hastalar, 48 saatte başlanana göre daha düşük mortalite oranına sahiptir.

APC tedavisinin en önemli yan etkisi mortalite olabilecek kanama potansiyelidir. APC tedavisi, APACHE II skoru >24 ve/veya birden fazla organ yetmezliği olan ağır sepsis hastalarında 96 saat süreyle, 24 mcg/kg/dak dozda sepsis klavuzlarında önerilmektedir (46). Ancak olguların tedavi öncesi kanama riski açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca postoperatif 12 saat içindeki kullanımlarda kanama riski yüksekliği nedeniyle dikkatli bir değerlendirim önerilmektedir.

APC Endikasyonları

1. Ağır sepsis
2. APACHE II >24
3. Birden fazla organda yetmezlik

APC kontrendikasyonları Tablo 10'da gösterildi (67).

Tablo 10. APC kontrendikasyonları

1	Aktif iç kanaması olan olgular
2	3 ay içinde hemorajik strok anamnezi
3	2 ay içinde intrakranial veya intraspinal cerrahi geçiren
4	2 ay içinde ağır kafa travması geçiren
5	Epidural kateteri bulunan
6	İntrakranial neoplazmı veya kitlesi olanlar
7	Serebral herniasyonu bulunanlarda
8	Heparin tedavisi alanlar (>15 U/kg/saat)
9	INR >3.0
10	3 gün içinde trombolitik tedavi uygulananlar
11	Trombosit sayısı < 30 000 mm ³
12	Bilinen kanama diatezi
13	Son 6 haftada gastrointestinal kanama öyküsü
14	Kronik ağır hepatik hastalık
15	7 gün içinde günlük 650 mg'ın üzerinde aspirin veya diğer platelet inhibitörleri kullananlar
16	7 gün içinde oral antikoagülan veya glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alanlar

APC tedavisi sırasında kanama gelişenlerde tedavi derhal durdurulmalı ve koagülasyon sistemini düzelten diğer ajanlarla müdahale edilmelidir. Yeterli homeostazis sağlananlarda, APC tedavisine yeniden başlanması açısından olgu tekrar değerlendirilmelidir (67).

2.10.3.e. İmmünglobulin Tedavisi

Konak savunmasını güçlendirme fonksiyonu için interferon-gama ve immünglobulinler klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaktadır. İntravenöz immünglobulinler (IVIG) çocuk ve erişkinlerde ağır sepsisin tedavisinde yardımcı faktör olarak giderek artan oranda kullanılmaktadır. Amaç sepsiste deprese olmuş immünglobulin düzeylerini yükseltmektir.

İlk olarak % 95 oranında IgG içeren IVIG preparatlar humoral immun yetmezlikli olgularda kullanılmıştır. 1980'li yılların başından beri laboratuvar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak, kompleks immünolojik reaksiyonlar daha ayrıntılı olarak çözümlenmekte ve buna bağlı olarak da immünglobülin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ticari preparatların çoğu iyi tolere edilir ve hastalara multi infüzyonlar verilebilir.

IVIG tedavisinin etki mekanizmaları hakkında çeşitli açıklamalar yapılmaktadır (5):

1. Immünglobulinin sabit Fc parçası ile Fc reseptörlerinin etkileşimi sonucu oluşan kompleman aktivasyonu immun komplekslerin temizlenmesini sağlamaktadır.
2. IgG'nin değişken bölgesi otoantikörlerin aktivitesini modüle etmekte ve idiyotipik ağ interaksyonu yoluyla immun regülasyon sağlamaktadır.
3. IgG'nin antikor özelliği çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı etkilidir veya sitokin ve hücre yüzey reseptörleri gibi diğer ağ elemanları ile etkileşir.

IVIG tedavisinin başladığı yıllarda, sadece IgG tedavisinin yanında diğer immünglobulinler de birlikte veya ayrı ayrı tedavide kullanılmaya başlanmıştır. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu Pentaglobin adıyla klinik kullanıma girmiştir (Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany). Pentaglobin % 5 immünglobulin preparatı olup binlerce donörden elde edilen havuzdan üretilir. Pentaglobin, kullanıma hazır insan immünglobulin preparatıdır. 50 mg/ml konsantrasyonda, intravenöz kullanıma uygundur. Pentaglobin esas olarak IgG (% 76), yüksek konsantrasyonda IgA (% 12) ve IgM (% 12) içermektedir. İmmünglobulin subgrupları IgG1 % 62, IgG2 % 25,8, IgG3 % 4, IgG4 % 7,6 oranında bulunmaktadır. % 5'lik solüsyonu, pH 6.8'de iso-onkotiktir. % 2,5 glukoz ve 78 mmol/L sodyum klorid içermektedir. Pentaglobin, hiçbir katkı maddesi, stabilizan veya prezervatif içermemektedir. Üretiminde, protein bölümü beta-propiolakton ile modifiye edilmekte olup iyi bir intravenöz tolerans sağlanmakta ve immünglobulinlerin biyolojik fonksiyonu sağlam kalmaktadır.

IgG'nin yanında, IgM humoral immunolojik aktivite için önemli antikor sınıfıdır. Dalakta veya lokal olarak lenf nodlarında antijen sunumunun olduğu bölgede, ilk savunma noktasında sentezlenir. IgM molekülleri, bakteriyel patojenlerin eliminasyonu ve bakteri toksinlerinin nötralizasyonu için önemlidir. Tek bir IgM molekülü 10 adet antijen bağlama bölgesine sahiptir ve beş Fc fragmanı içerir. Böylece aglütinasyon reaksiyonu ve kompleman aktivasyon yolları açısından diğer immünglobulinlerden üstündür. IgM molekülü kompleman varlığında bakteriyel hücre duvarında lizisi başlatabilir (5). Yenidoğanlar, bu primer antikor sentezini de novo sentezleyebilir. Böylece mikrobiyal patojenlere karşı gelişen ilk konakçı yanıtı IgM'lerden gelmektedir (6).

Rodriguez ve arkadaşlarının cerrahi tedavi geçiren ağır sepsisli, yüksek doz immünglobulin ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda, bu tedavinin hayatta kalma üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, tedavi amaçlı IVIG alanlarda hayatta kalma oranında % 20 artma olduğunu bulmuşlardır. Sepsis başlangıcında antibiyotik kullanılan hastalarda hayatta kalma oranı % 76,7 iken, yüksek doz IVIG eklenen hastalarda bu oranın % 90'ın üzerine çıktığını göstermişlerdir (4).

Cone ve arkadaşlarının streptokokal septik şok sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada antimikrobiyal tedaviye IVIG ve APC eklenen hastalarda organ yetmezliği ve şok gelişmesinde azalma olduğunu ve iyileşmenin de hızlı olduğunu göstermişlerdir (7).

Sepsis tedavisindeki son yıllarda gerçekleşen yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen, tedavi merkezlerinin olanaklarının benzer olmaması, olguların yandaş hastalıklarının varlığı ve etkinlik düzeyi mortalite üzerine majör etki göstermektedir. Bu nedenlerle sepsis olgularında net bir mortalite oranı belirlenememekte, genel olarak % 30-50 gibi bir oran kabul edilmektedir. Tabloya septik şok, üç veya daha fazla organ yetmezliği eklenmesi durumunda mortalite % 100'e çıkmaktadır.

Mortalite oranları erken tanı, uygun ve etkin tedavinin erken başlanması ile azaltılabilir. Tanı ve tedavideki herhangi bir gecikme sepsisteki patofizyolojik olayların ilerlemesine ve morbidite ve eşlik eden mortalitenin artmasına neden olmaktadır (2).

Sepsiste esas tedaviyi, yıllar süren çabalara rağmen hala destek tedavisi oluşturmaktadır. Tedavide temel ilkeler;

1. Enfeksiyon kaynağının kontrol altına alınması,
2. Erken ve uygun antibiyotik tedavisine başlanması,
3. Yeterli organ desteğinin sağlanması olarak özetlenebilir.

Sepsisin diğer destek tedavileri arasında beslenme, stres ülser profilaksisi ve derin ven trombozunun önlenmesi gibi yaklaşımların da büyük önemi olduğu gösterilmiştir (2).

3. MATERYAL METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı almış olgularda 3 farklı tedavi protokolü uygulanmaktadır. Tedavinin temelini antibiyoterapi ve sistemik destek tedavisi oluşturmaktadır. Antibiyoterapi kültür sonuçlarına göre düzenlenmektedir. Organ yetmezliği gelişen olgularda bu organların fonksiyonlarını destekleyici tedaviler eklenmektedir.

2004 yılından itibaren olguların ekonomik durumu veya bağlı oldukları sosyal güvenlik kurumunun koşullarına bağlı olarak; bu standart ağır sepsis tedavisine immünoterapi ve APC tedavisi eklenmeye başlanmıştır. İmmün destek IgG, IgM ve IgA içeren Pentaglobin ile, 12 saatte bir 3 gün 5 ml/kg/gün dozda infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. APC tedavisi ise 24 µg/kg/s dozda 96 saat infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. APC tedavisi alacak olgularda tedavi öncesi kanama pıhtılaşma testleri tekrarlanıp, tedavi süresince de 6 saat arayla bu testler kontrol edilmektedir. Kanama eğilimi geliştiğinde de APC infüzyonuna ara verilmektedir.

2004-2006 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısı alarak tedavi edilmiş tüm olgular tarandı.

Bu olguların hastane ve yoğun bakım elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tablo 11’de belirtilen özelliklerdeki olgular çalışmaya alındı. Tablo 12’de belirtilen kriterlere uymayan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Tablo 11. Çalışmaya alınma kriterleri.

	Kriter
1	Kan kültüründe patojen mikroorganizma üreme pozitifliği
2	APACHE II Skoru 25 ve üzerinde olma
3	En az 2 organ sisteminde sepsise bağlı yetmezlik bulguları varlığı
4	15 ve üzeri yaş grubunda bulunma

Tablo 12. Çalışmaya alınmama kriterleri.

	Kriter
1	15'den küçük yaştaki olgular
2	4 günlük tedaviyi tamamlayamayan olgular
3	APC tedavisi sırasında kanama pıhtılaşma testlerinde uzama nedeniyle infüzyonun sonlandırıldığı olgular

İncelenen olgular arasında bu özellikleri içeren ağır sepsis tanısı almış 108 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, YBÜ'nde toplam kaldıkları süre, mekanik ventilatörde toplam kaldıkları süre, mekanik ventilatör tedavisinin kaçınıcı gününde üreme olduğu, tedavi sonucu, exitus olan hastaların kaçınıcı günde exitus olduğu kayıt altına alındı.

Ağır sepsis tanısında uygulanmakta olan bu 3 farklı tedavi protokolünün pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkinliğini araştırmak için olguların arteriyel kan gazı değerleri ve ventilatör tedavisi parametreleri incelendi (FiO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, BE, pH).

Her 3 grubun sepsis tedavisine başlanmadan 48 saat önceki değerleri, tedavinin başladığı gün değerleri ve tedavinin 4. günündeki değerleri 3 grup veri olarak kaydedildi.

İstatiksel değerlendirmede; demografik verilerin ve kan gazı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında one way anova, ki kare, paired samples t testi uygulandı. Post Hoc olarak Tukey HSD, LSD (Least Significant Differences) ve Bonferroni testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

A. DEMOGRAFİK ÖZELİKLER

Çalışmaya toplam 108 hasta alındı. Olguların 42'si bayan, 66'sı erkekti. Grup K (n=66), Grup APC (n=22) ve Grup Ig (n=20) olguların demografik verileri tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13. Olguların demografik özellikleri ve tedavi ile ilgili verileri

	Grup APC	Grup Ig	Grup K	p değeri
Yaş (yıl±SS)	53.54±23.40	62.25±13.30	59.50±18.10	0.284
Cinsiyet (E/K)	14/8	15/5	37/29	0.309
Sonuç (Exitus/Sevk)	15/7	14/6	56/10	0.149
YBÜ gün sayısı	24.09±14.95	21.45±12.10	22.50±18.64	0.876
Toplam ventilatör günü sayısı	21.77±15.15	19.85±12.25	20.71±18.22	0.932
Kan kültürünün pozitif olduğu ventilatör günü	7.55±4.00	9.05±4.94	7.63±4.20	0.410
Exitus günü	23.92±18.24	22.50±13.85	21.36±17.40	0.882

Grup APC olguların yaş ortalaması 53.54±23.40, Grup Ig olguların yaş ortalaması 62.25±13.30 yıl ve Grup K olgularının yaş ortalaması ise 59.50±18.10 yıl olup gruplar arasında yaş dağılımı açısından fark yoktu (p=0.284).

Erkek/Kadın dağılımı Grup APC'de 14/8, Grup Ig'de 15/5 ve Grup K'da 37/29 olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p=0.309).

Grup APC olgulardan 7, Grup K olgulardan 10 ve Grup Ig olgulardan 6 tanesinin sepsis tablosundan çıktığı, ilgili servislere devredildiği saptandı. Gruplar arasındaki bu sağ kalım farkı istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (p=0.149).

APC grubunda 15 olgunun exitus olduğu saptandı, mortalite oranı % 68.2 olarak belirlendi. Grup Ig olgularda 14 olgunun exitus olduğu ve mortalite oranının % 70 olduğu, Grup K olgularda da 56 exitus varlığı ve % 84.85 mortalite oranı olduğu saptandı. Gruplar arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

Grup APC olguların YBÜ'nde yattığı gün 24.09 ± 14.95 olarak bulundu. Bu değer Grup Ig olgularda 21.45 ± 12.10 ve Grup K olgularda 22.50 ± 18.64 olarak saptandı. Gruplar arasında YBÜ'nde yattığı gün açısından fark yoktu ($p=0.876$).

Grup APC olguların mekanik ventilatör tedavisi günü 21.77 ± 15.15 gün olarak saptandı. Bu değer Grup Ig olgularda 19.85 ± 12.25 gün, Grup K olgularda 20.71 ± 18.22 gün olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.932$).

Grup APC olgularda mekanik ventilatör tedavisinin ortalama 7.55 ± 4.00 gününde kan kültürü pozitifliği saptandı. Grup Ig olgularda bu değer 9.05 ± 4.94 gün, Grup K olgularda 7.63 ± 4.20 gün olarak bulundu. Gruplar arasında mekanik ventilatör tedavisinin kaçınıcı gününde kan kültürü pozitif olduğu açısından fark yoktu ($p=0.410$).

Exitus günü Grup APC olgularda 23.92 ± 18.24 gün, Grup Ig olgularda 22.50 ± 13.85 gün ve Grup K olgularda 21.36 ± 17.40 gün olarak saptandı. Gruplar arasında fark yoktu ($p=0.882$).

B. KAN GAZI DEĞERLERİ

1. FiO₂ Değişimi

APC Grubunda FiO₂ % değeri tedaviden 48 saat önce 56.59 ± 10.84 iken tedavinin başladığı günde 58.40 ± 11.68 'e çıkmış, tedavi başlangıcından 96 saat sonra da 50.45 ± 8.43 'e düşmüştür. Bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.039$). Bu değişimin hangi periyotlar arasında olduğunun saptanması için yapılan Post Hoc testlere göre; tedavinin başladığı güne oranla tedavinin 96 saatindeki FiO₂ değerinin anlamlı düşüş gösterdiği saptandı (Tukey HSD, $p=0.036$), (Tablo 14).

Tablo 14. Grup APC olguların FiO₂ değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirimi.

	FiO ₂	<i>p</i>
[-48]	56.59 ± 10.84	
[0]	58.40 ± 11.68	0.039^a
[+96]	50.45 ± 8.43	
[-48] – [0]	-1.81 ± 3.14	0.832 ^β
[-48] – [+96]	6.13 ± 3.14	0.132 ^γ
[0] – [+96]	7.95 ± 3.14	0.036^δ

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way Anova test sonucu.

^β [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^γ [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^δ [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

Ig Grubunda FiO₂ % değeri tedaviden 48 saat önce 65.75±10.67 % iken tedavinin başladığı günde 60.75±13.50 %'ye azalmış, tedavi başlangıcından 96 saat sonra 53.46±13.39 %'ye düşmüştür. Değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.006). Post Hoc testlere göre; tedavi başlangıcından 48 saat öncesine oranla tedavinin 96 saatindeki FiO₂ değerinin anlamlı düşüş gösterdiği saptandı (Tukey HSD, p=0.005), (Tablo 15).

Tablo 15. Grup Ig olguların FiO₂ değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirimi.

	FiO ₂	<i>p</i>
[-48]	65.75 ± 10.67	
[0]	60.75 ± 13.50	0.006^a
[+96]	53.46 ± 13.39	
[-48] – [0]	5.00 ± 4.00	0.430 ^β
[-48] – [+96]	12.28 ± 3.76	0.005^γ
[0] – [+96]	7.28 ± 3.76	0.138 ^δ

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way anova test sonucu.

^β [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^γ [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^δ [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

Grup K olgularda FiO_2 % değeri tedaviden 48 saat önce 55.30 ± 12.21 % iken tedavinin başladığı gün 53.40 ± 11.77 %'ye düşmüş, tedaviden 96 saat sonra ise 58.78 ± 12.83 %'ye yükselmiştir. Bu değişimin istatistiksel değerlendirmesinde aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0.041$). Post Hoc testlere göre tedavinin başladığı güne oranla 96. saatte FiO_2 değeri anlamlı yükselme göstermiştir ($p=0.034$), (Tablo 16).

Tablo 16. Grup K olguların FiO_2 değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirmesi.

	FiO_2	<i>p</i>
[-48]	55.30 ± 12.21	
[0]	53.40 ± 11.77	0.041^a
[+96]	58.78 ± 12.83	
[-48] – [0]	1.89 ± 2.13	0.650 ^b
[-48] – [+96]	-3.48 ± 2.13	0.235 ^c
[0] – [+96]	-5.37 ± 2.13	0.034^d

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way anova test sonucu.

^b [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^c [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^d [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

2. Arteriyel kan gazları değişimi

APC ve Ig gruplarındaki olguların tümünde, verilerin alındığı periyotlardaki PaO_2 , $PaCO_2$, BE ve pH değerlerinin tümünün değişimleri değerlendirildi ve bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı. (Tablo 17 ve Tablo 18).

Grup K olgularda ise $PaCO_2$ değerlerinin ölçüm periyotları arasındaki değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p= 0.001$). Tedavi öncesi 48. saate göre tedavinin 96. saatinde anlamlı yükselme ($p=0.021$), tedavinin başladığı güne göre tedavinin 96. saatinde ise daha anlamlı bir yükselme ($p=0.001$) olduğu saptandı. (Tablo 19)

pH değişimleri incelendiğinde ölçüm periyotları arasındaki değişimlerin istatistiksel açıdan çok anlamlı olduğu bulundu ($p<0.0001$). pH değerlerinde tedavi öncesi 48. saate göre tedavinin 96. saatinde anlamlı düşme ($p=0.001$), tedavinin başladığı güne göre tedavinin 96. saatinde ise çok anlamlı düşme ($p<0.0001$) olduğu

saptandı. Grup K olguların arteriyel kan gazı testlerindeki diğer bakılan parametrelerden PaO₂ ve BE değerlerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamsızdı.

Tablo 17. Grup APC olgularının arteriyel kan gazları değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirmesi.

	PaO ₂	<i>p</i>	PCO ₂	<i>p</i>	BE	<i>p</i>	pH	<i>p</i>
[-48]	86.68± 28.80	0.502 ^a	45.73± 14.80	0.998 ^a	2.81± 6.36	0.360 ^a	7.37± 0.63	0.399 ^a
[0]	87.50± 16.78		45.56± 11.35		3.53± 6.55		7.40± 0.07	
[+96]	94.45± 24.81		45.49± 16.78		0.90± 5.84		7.38± 0.10	
[-48] – [0]	-0.81± 7.23	0.993 ^β	0.17± 4.36	0.999 ^β	-0.71± 1.88	0.923 ^β	-0.03± 0.25	0.447 ^β
[-48] – [+96]	-7.77± 7.23	0.533 ^γ	0.24± 4.36	0.998 ^γ	1.91± 1.88	0.571 ^γ	-0.00± 0.02	0.997 ^γ
[0] – [+96]	-6.95± 7.23	0.604 ^δ	0.07± 4.36	1.000 ^δ	2.63± 1.88	0.350 ^δ	0.02± 0.025	0.490 ^δ

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way anova test sonucu.

^β [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^γ [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^δ [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

Tablo 18. Grup Ig olgularının arteriyel kan gazları değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirmesi.

	PaO ₂	<i>p</i>	PaCO ₂	<i>p</i>	BE	<i>p</i>	pH	<i>p</i>
[-48]	77.60± 18.95	0.140 ^a	47.20± 11.89	0.558 ^a	4.67± 6.03	0.368 ^a	7.40± 0.06	0.131 ^a
[0]	77.80± 18.17		43.30± 10.86		2.21± 5.44		7.41± 0.06	
[+96]	89.11± 27.37		45.13± 11.33		3.40± 5.03		7.39± 0.09	
[-48] – [0]	-0.20± 7.10	1.000 ^β	3.90± 3.59	0.527 ^β	2.46± 1.72	0.334 ^β	-0.01± 0.28	0.891 ^β
[-48] – [+96]	-11.51 ±6.68	0.205 ^γ	2.06± 3.38	0.544 ^γ	1.26± 1.62	0.717 ^γ	0.03± 0.27	0.314 ^γ
[0] – [+96]	-11.31± 6.68	0.216 ^δ	-1.83± 3.38	0.589 ^δ	-1.19± 1.62	0.743 ^δ	0.05± 0.02	0.135 ^δ

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way anova test sonucu.

^β [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^γ [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^δ [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

Tablo 19. Grup K olgularının arteriyel kan gazları değer dağılımları ve istatistiksel değerlendirmesi.

	PaO₂	<i>p</i>	PaCO₂	<i>p</i>	BE	<i>p</i>	pH	<i>p</i>
[-48]	93.45± 24.85	0.431 ^a	44.60± 12.91	0.001^a	2.67± 5.90	0.333 ^a	7.40± 0.69	<0.000^a
[0]	92.38± 28.55		41.84± 11.49		1.58± 6.29		7.41± 0.07	
[+96]	87.61± 26.38		51.59± 18.66		1.10± 6.07		7.34± 0.10	
[-48] – [0]	1.07± 4.63	0.971 ^β	2.76± 2.53	0.520 ^β	1.09± 1.06	0.559 ^β	-0.00± 0.01	0.830 ^β
[-48] – [+96]	5.84± 4.75	0.438 ^γ	-6.98± 2.59	0.021^γ	1.56± 1.08	0.323 ^γ	0.05± 0.01	0.001^γ
[0] – [+96]	4.77± 4.75	0.575 ^δ	-9.75± 2.59	0.001^δ	0.47± 1.08	0.901 ^δ	0.06± 0.01	<0.000^δ

^a [-48], [0], [+96] arasında One Way anova test sonucu.

^β [-48], [0] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^γ [-48] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

^δ [0] - [+96] arasındaki farkın Tukey HSD Post Hoc test sonucu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sepsis tedavisinde, gelişen yoğun bakım şartlarına rağmen yüksek seyreden ölüm oranları, sepsis mekanizmasının daha ayrıntılı irdelenmesini zorunlu hale getirmiştir. 1920 li yıllardan beri sepsis tedavisinde çeşitli ajanlar ve kombinasyonları denenegelmiştir. Bu ajanlardan; Antiendotoksin antikorlar, Granülosit koloni-stimüle edici faktör, Anti-inflamatuar ajanlar plaseboya karşı sağ kalım üstünlüğü gösterememiş ya da mortaliteyi arttırmıştır (2). Yine Etil pirüvat, Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibitörleri, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri sepsis tedavisinde denenmiştir (73).

Fakat sadece APC, PROWESS çalışmasıyla plaseboya karşı mortalitede üstünlüğü gösterilmiş ve FDA tarafından 2001 yılında onaylanarak klinik kullanıma girmiştir. Ayrıca ağır sepsiste standart tedaviye immünglobulin eklenerek yapılan tedavi protokollerinde mortalitenin azaldığı bildirilmektedir (4-8).

ABD’de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir. 1979 yılında 100 000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100 000 kişide 240 olarak bulunmuştur. (13). Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD’de yapılan başka çalışmalarda yılda 751 000 ağır sepsis olgusu olduğu vurgulanmaktadır (15). Brun-Buisson ve ark. ABD’de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3’ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğu bildirilmektedir (16).

Sepsis nedenli yetmezliğe giren organ sistemi sayısı ile mortalite arasında bir ilişki olduğu yayınlardan gözlenmektedir. Angus ve arkadaşlarının çalışmasında ağır sepsis olgularında üç organ yetmezliğinde mortalite % 64,5, üçten fazla organ yetmezliğinde ise mortalite % 76,2 olduğu bildirilmektedir (15). ABD’de yapılan başka bir çalışmada üç ve üçün üzerinde organ yetmezliği olan sepsis olgularında mortalite oranı % 70 olarak bildirilmektedir (13).

Sepsis mortalitesi üzerine 1983-1989 yılları arasında Türkiye’den yapılan bir çalışmada sepsise bağlı mortalite % 45 olarak bildirilmişken (17), son yıllarda yapılan bir başka çalışmada % 74,1 olarak bildirilmektedir. Doğanay ve arkadaşlarının Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde ağır

sepsisli olgularda yaptıkları çalışmalarında standart sepsis tedavisi alan olgularda mortalite oranını % 74,1 olarak bildirmektedirler (74).

Çalışmamızda 2004-2006 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısı almış ve en az iki ve üzerinde organ yetmezliği gelişmiş olgularda uyguladığımız standart sepsis tedavisinde mortalite oranı % 84.85 olarak bulundu.

APC 1987 yılından beri ağır sepsis tedavisinde denenmeye başlanmıştır. Bernard ve arkadaşlarının çok merkezli 1690 olgu üzerindeki çalışmalarında, olgulardan 850'sine APC verildiği ve 28. gün mortalite oranının % 24.7 olduğu belirtilmektedir (3). Ancak olguların % 50'sinden fazlasının tekli organ yetmezliğine sahip olduğu ve % 80 olguda ventilatör desteği bulunduğu vurgulanmaktadır. Benzer mortalite oranına sahip APC tedavisi içeren bir başka çalışma da Vincent ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Araştırmacılar 28. gün mortalite oranını % 25,3 olarak bildirmektedirler (75). Ancak Vincent ve arkadaşlarının bu çalışmasında olguların % 65'inin tekli organ yetmezliği tablosunda bulunduğu bildirilmektedir.

APC kullanımıyla en düşük mortalite oranına ulaşan çalışma Schmidt ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılmıştır. 287 olguluk çalışmalarında mortalite oranının % 42,3 olduğu, olguların % 67,1'inde üç veya daha fazla organ yetmezliği bulunduğu belirtilmiştir (76).

Laterre ve arkadaşları sepsisli 436 olguda APC tedavisi uyguladıkları çalışmalarında mortalite oranı % 51,6 olarak belirtilmektedir (77). Çalışma protokollerinde, kliniğimizin APC tedavi protokolünde uygulanana benzer şekilde, en az iki organ yetmezliği olan olgu oranı % 99,5 olarak belirtilmektedir.

Doğanay ve arkadaşlarının, % 52'sinde dört ve daha fazla organ yetmezliği bulunan 54 ağır sepsis olgusunda APC kullandıkları çalışmalarında 28. gün mortalite oranı % 66,7 olarak bildirilmektedir (74).

Sepsis tedavisinde APC kullanılan retrospektif ya da prospektif daha başka çalışmalarda da mortalite oranı % 42-46,7 arasında bildirilmektedir (78-81).

Biz de en az iki ve daha fazla organ yetmezliği gelişmiş ve APC tedavisi almış 22 olgumuzda mortalite oranını % 68,2 olarak saptadık.

Ağır sepsis tablosunda immünglobulin kullanımı yıllardır çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Genelde IgG üzerine yapılan çalışmalara ek olarak son yıllarda IgG ye IgM ve IgA eklenmesinin etkinliği de araştırılmaya başlanmıştır. IgG kullanımıyla ilgili ilk çalışmalardan birisi olan Rodriguez ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında, ağır sepsisli olgularda İV IgG ve antibiyotik tedavisi kullanılmış ve mortalite oranı % 27,5 olarak belirtilmiştir (4).

Tuğrul ve arkadaşları ağır sepsisli 21 olguda Pentaglobin ile yaptıkları çalışmada mortalite oranını % 23,8 olarak belirtmektedirler (82).

Yaptığımız retrospektif çalışmada 2004-2006 yılları arasında Cerrahi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis tanısı almış, en az iki ve daha fazla organ yetmezliği gelişmiş, APACHE II skorumu 24 ve üzerinde puanı olan ve Pentaglobin tedavisi alan 20 olguda mortalite oranı % 70 olarak bulundu.

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve farklı sonuçlar açıklanmıştır. Colpan ve arkadaşlarının çalışmasında sepsis tanısı ile yatan olgulardan exitus olanların 11,6±14 gün, yaşayanların 10±12,3 gün yoğun bakımda kaldıkları, aradaki farkın da istatistiksel olarak anlamsız olduğu bildirilmektedir (83). Zahorec ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Sepsisli olgulardan exitus olanların 12,5 gün, yaşayanların 15 gün YBÜ'inde kaldığı, aradaki farkın da anlamsız olduğu bildirilmektedir (84).

Doğanay ve arkadaşları APC tedavisi almış ağır sepsis olgularında YBÜ'nde yatış süresini exitus olanlarda 10,5 gün, yaşayanlarda 22 gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız olduğunu bildirmişlerdir (74).

Güralp ve arkadaşları ağır sepsis olgularında Pentaglobin tedavisi alanların YBÜ'nde kalma süresini 32,6±23,8 gün, kontrol grubunun 26,1±21,9 gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız olduğunu bildirmektedirler (85).

Rodriguez ve arkadaşları cerrahi tedavi geçirmiş ağır sepsisli olgularda yaptıkları çalışmada yüksek doz immünoglobulin ve antibiyotik tedavisi alan

olgularda YBÜ'nde kalma süresini 14,2 gün, kontrol grubunda 10,8 gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız bulunduğunu bildirmişlerdir (4).

Arvanitidou ve arkadaşlarının çalışmasında ise sepsisli olgularda YBÜ'nde yatış süresinin exitus olan olgularda $49,7 \pm 24,4$ gün, yaşayanlarda $28,7 \pm 18,1$ gün olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (86).

Çalışmamızda Grup APC olguların YBÜ yatış gün sayısı $24,09 \pm 14,95$ gün, Grup Ig'de $21,45 \pm 12,10$ gün ve Grup K'da $22,50 \pm 18,64$ gün olarak saptanmış olup gruplar arasında fark yoktu ($p=0,876$).

Mekanik ventilasyon gün süresi ile mortalite arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Colpan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada entübasyon ve mekanik ventilasyon süresinin mortaliteyi artırmada etkin olduğu bildirilmektedir (83). Annane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da septik şoklu hastalarda mekanik ventilasyonun mortaliteyi 4 kat artırdığı bildirilmektedir (87). Başka çalışmalarda da mekanik ventilasyon süresinin mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir (88,89).

Payen ve arkadaşları APC ile ağır sepsisli cerrahi olgularında yaptıkları çalışmada % 89,6 olguya mekanik ventilasyon tedavisinin uygulandığını ve mortalitenin % 25,1 olduğunu bildirmektedirler. Cerrahi dışı olgular grubunda APC kullanımı ile % 73,2 olguya mekanik ventilasyon tedavisi gerektiği ve mortalitenin de % 31,8 olarak gerçekleştiği, iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu vurgulanmıştır. APC tedavisinin cerrahi dışı olgularda mekanik ventilasyon gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir (90).

Doğanay ve arkadaşlarının, % 92'sinde mekanik ventilatör tedavisi uygulanan, 54 ağır sepsis olgusunda APC kullanarak yaptıkları çalışmada, ventilatör tedavisinin mortaliteyi artırdığını belirtmektedirler (74).

Güralp ve arkadaşlarının ağır sepsis olgularında, Pentaglobin kullandıkları olgularda mekanik ventilasyonda kalma süresini $24,9 \pm 18,2$ gün, kontrol grubunda ise $23,1 \pm 18,3$ gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız olduğunu bildirmişlerdir (85).

Çalışmamızda Grup APC olguların mekanik ventilatör tedavisi $21,77 \pm 15,15$ gün, Grup Ig olguların mekanik ventilatör tedavisi $19,85 \pm 12,25$ gün iken Grup K olgularının mekanik ventilatör tedavisi $20,71 \pm 18,22$ gün olarak bulundu. Gruplar

arasında toplam ventilatör gün sayısı açısından fark yoktu ($p=0.932$). Diğer çalışmalardan farklı olarak tarama kapsamına aldığımız olguların tamamı mekanik ventilatör tedavisi altındaki olgulardan oluşmuştur. Ventilatöre bağlı kalma açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılığın olmamasını standart sapma değerlerinin çok yüksek olmasına bağlamaktayız.

Yoğun bakımda tedavi altındaki olgularda hastane infeksiyonları yani nozokomiyal infeksiyon ve sepsis gelişmesi mortalite ve morbiditeyi artırıcı faktörlerdendir. Haley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede 4 günden fazla kalanlarda nozokomiyal infeksiyon gelişme riskinin ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (91). Fransa'da 4252 erişkin olgu ile yapılan çalışmada olguların % 10,1'inde nosokomiyal infeksiyon geliştiği, nozokomiyal infeksiyon gelişenlerde YBÜ'nde yatma ve 24 saatten uzun trakeal entübasyonun önemli etken olduğu belirtilmiştir (92). Villas Boas ve arkadaşlarının 760 olgu üzerinde yaptıkları araştırmada nozokomiyal infeksiyon insidansının % 23,6 olduğu, ortalama 8,2 günden fazla hastanede kalanlarda ortaya çıktığı belirtilmiştir (93). Oysa The Study of Efficacy of Nosocomial Infection (SENIC)'a göre nozokomiyal infeksiyonun hastanede 4 günden fazla kalanlarda geliştiği belirtilmiş (91). İngiltere'de 645 yetişkin olguda yapılan çalışmada nozokomiyal infeksiyon oranı % 15 olarak bulunmuş. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonun nozokomiyal infeksiyon gelişmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (94). Nozokomial infeksiyonu izleyen sepsis tablosunun ne zaman geliştiği üzerine de pek çok çalışma yapılmıştır. Van Gestel ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada YBÜ'nde sepsis gelişim günü $12,7\pm 1,0$ gün olarak bildirilmişken (95), ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada sepsis gelişim günü $14,07\pm 19,46$ olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar sepsisin olguların YBÜ'ne yatışından ortalama iki hafta sonra geliştiğini literatür çalışmalarına dayanarak vurgulamaktadırlar (96). Çalışmamızda Grup APC olgularda mekanik ventilatör tedavisinin ortalama 7.55 ± 4.00 gününde kan kültürü pozitif bulunmuşken, Grup Ig olguların mekanik ventilatör tedavisinin ortalama 9.05 ± 4.94 gününde kan kültürü pozitif olmuş, Grup K olgularının mekanik ventilatör tedavisinin ortalama 7.63 ± 4.20 gününde kan kültürü pozitif olarak bulunmuştur. Sepsis tablosunun klinik olarak yerleşmesi 2. haftada olduğu için bulgumuzun literatür bulgularıyla uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda exitus olan olguların exitus günü Grup APC'de 23.92 ± 18.24 gün, Grup Ig'de 22.50 ± 13.85 gün ve Grup K'da 21.36 ± 17.40 gün olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamsız bulundu ($p=0.882$). Bu verilerin standart sapma değerinin yüksek olması istatistiksel değerlendirimi olanaksız hale getirmektedir.

Ağır sepsis olgularında APC ve Ig tedavisinin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi ayrıntılı olarak henüz incelenmemiştir. Araştırmamızda bu etkiyi incelemek için olgularımızın FiO_2 ve kan gazı testleri incelendi.

APC Grubunda tedaviden 48 saat önceki FiO_2 56.59 ± 10.84 % iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 58.40 ± 11.68 %'ye çıkmış ve tedaviden 96 saat sonra 50.45 ± 8.43 %'ye düşmüştür. Genel olarak bu üç değer arasındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.039$). Bu değişimin zaman dilimlerine göre dağılımını incelediğimiz TUKEY HSD testi sonuçlarına göre, tedavinin başladığı gün ile sonlandığı gün arasındaki değişimin daha anlamlı olduğu saptandı ($p=0.036$). APC grubundaki bu verilerin değişimini, yani tedavi öncesi kötüleşmekte olan pulmoner fonksiyonların göstergelerinden oksijen gereksiniminin artışı durdurmasını, tedavi sonrası oksijen gereksinimini tedavi öncesi değere göre anlamlı oranda azaltmasını, APC'nin pulmoner fonksiyonlardaki düzelmeye katkısı olarak yorumladık.

Ig Grubunda tedaviden 48 saat önceki FiO_2 değeri 65.75 ± 10.67 % iken tedavinin başladığı zaman diliminde 60.75 ± 13.50 %'ye ve tedaviden 96 saat sonra 53.46 ± 13.39 %'ye düşmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.006$). Pulmoner fonksiyonlar açısından Ig grubundaki bu FiO_2 değişiminin anlamlılığını, APC grubunda olduğu gibi, Pentaglobin tedavisinin pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olarak yorumluyoruz.

Grup K'da tedaviden 48 saat önceki FiO_2 55.30 ± 12.21 % iken tedavinin başladığı zaman diliminde 53.40 ± 11.77 %'ye düşmüş ve tedaviden 96 saat sonra 58.78 ± 12.83 %'ye yükselmiş olup istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.041$). Bu değişimin zaman dilimlerine dağılımının incelendiği TUKEY HSD test sonuçlarına göre, tedavinin 96 saatinde, tedavinin başladığı güne göre FiO_2 değerindeki artış, istatistiksel açıdan daha da anlamlı bulundu ($p=0.034$).

APC ve Ig gruplarında anlamlı FiO_2 düşüşü ve Grup K olgulardaki anlamlı FiO_2 yükselmesini; APC ve Ig grubunda kliniğimizde uygulanan tedavi protokolünün, oksijen gereksinimini azalttığı, pulmoner fonksiyonlar üzerine az da olsa olumlu etkilerinin bulunduğu şeklinde yorumladık.

APC Grubunda tedaviden 48 saat önceki PaO_2 86.68 ± 28.80 mmHg \pm SS iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 87.50 ± 16.78 mmHg \pm SS'ye çıkmış ve tedaviden 96 saat sonra 94.45 ± 24.81 mmHg \pm SS'ye yükselmiş olup fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.502$). APC grubundaki bu verilerin değişimini, pulmoner fonksiyonların göstergelerinden parsiyel oksijen basıncı değerinin tedaviden sonra yükselmesi, APC'nin pulmoner fonksiyonlardaki düzelmeye katkısı olarak yorumladık.

Ig Grubunda tedaviden 48 saat önceki PaO_2 değeri 77.60 ± 18.95 mmHg \pm SS iken tedavinin başladığı zaman diliminde 77.80 ± 18.17 mmHg \pm SS'ye ve tedaviden 96 saat sonra 89.11 ± 27.37 mmHg \pm SS'ye yükselmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.140$). Tedaviden sonra PaO_2 yükselmesini APC grubunda olduğu gibi immünglobulinlerin pulmoner fonksiyonlardaki düzelmeye katkısı olarak yorumladık.

Grup K'da tedaviden 48 saat önceki PaO_2 93.45 ± 24.85 mmHg \pm SS iken tedavinin başladığı zaman diliminde 92.38 ± 28.55 mmHg \pm SS'ye ve tedaviden 96 saat sonra 87.61 ± 26.38 mmHg \pm SS'ye düşmüş olup istatistiksel açıdan fark anlamsız bulunmuştur ($p=0.431$).

APC ve Ig gruplarında anlamlı PaO_2 'nin yükselmesi ve Grup K olgulardaki PaO_2 düşüşünü; APC ve Ig grubunda kliniğimizde uygulanan tedavi protokolünün, pulmoner fonksiyonlar üzerine az da olsa olumlu etkilerinin bulunduğu şeklinde yorumladık.

APC Grubunda tedaviden 48 saat önceki $PaCO_2$ 45.73 ± 14.80 mmHg \pm SS iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 45.56 ± 11.35 mmHg \pm SS ve tedaviden 96 saat sonra 45.49 ± 16.78 mmHg \pm SS olup fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.998$).

Ig Grubunda tedaviden 48 saat önceki $PaCO_2$ değeri 47.20 ± 11.89 mmHg \pm SS iken tedavinin başladığı zaman diliminde 43.30 ± 10.86 mmHg \pm SS'ye düşmüş ve

tedaviden 96 saat sonra 45.13 ± 11.33 mmHg \pm SS'ye yükselmiş olup istatistiksel açıdan fark anlamsızdı ($p=0.558$).

Grup K'da tedaviden 48 saat önceki PaCO₂ 44.60 ± 12.91 mmHg \pm SS iken tedavinin başladığı zaman diliminde 41.84 ± 11.49 mmHg \pm SS'ye düşmüş olup tedaviden 96 saat sonra 51.59 ± 18.66 mmHg \pm SS'ye yükselmiştir. İstatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Bu değişimin zaman dilimlerine göre dağılımını incelediğimiz TUKEY HSD testi sonuçlarına göre, tedavinin başladığı gün ile sonlandığı gün arasındaki PaCO₂ artışının daha anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$).

APC ve Ig gruplarında PaCO₂ değerlerinde değişim olmamasını ve Grup K olgulardaki anlamlı PaCO₂ yükselmesini; APC ve Ig grubunda kliniğimizde uygulanan tedavi protokolünün, pulmoner fonksiyonlar üzerine en azından olumsuz etkisinin olmadığı şeklinde yorumluyoruz.

APC Grubunda tedaviden 48 saat önceki pH 7.37 ± 0.63 iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 7.40 ± 0.07 'ye çıkmış ve tedaviden 96 saat sonra 7.38 ± 0.10 'a düşmüştür. Genel olarak bu üç değer arasındaki değişim istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.399$).

Ig Grubunda tedaviden 48 saat önceki pH 7.40 ± 0.06 iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 7.41 ± 0.06 'ya çıkmış ve tedaviden 96 saat sonra 7.39 ± 0.09 'a düşmüş olup fark istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ($p=0.131$).

Grup K'da tedaviden 48 saat önceki pH 7.40 ± 0.69 iken, tedavinin başladığı zaman diliminde 7.41 ± 0.07 'ye çıkmış ve tedaviden 96 saat sonra 7.34 ± 0.10 'a düşmüş olup fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Bu değişimin zaman dilimlerine göre dağılımını incelediğimiz TUKEY HSD testi sonuçlarına göre, tedavinin başladığı gün ile sonlandığı gün arasındaki değişimin daha anlamlı olduğu saptandı ($p=0.0001$). Her üç grubun tüm olgularındaki pH değişimleri bazılarında istatistiksel açıdan anlamlı değişim gösterse de klinik ve laboratuvar açısından normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak Grup K olgulardaki tedavinin başlangıcı ile tedavinin 96. saati arasındaki PaCO₂ değişimi pH değişimi ile birlikte incelendiğinde, normal sınırlardaki pH düşmesinin normal sınırları aşan PaCO₂ artışına sekonder geliştiği dikkati çekmektedir. Grup K olgularda bu periyotta FiO₂

artışı gerekmesi de bu bulgularımıza paraleldir ve pulmoner fonksiyonların kötüleştiğini gösteren bir diğer kanıttır.

Ağır sepsis tanılı olgularda immünglobulin ve APC kullanımını araştıran çalışmalardaki, bizim bulgumuza oranla düşük sayılabilecek mortalite oranlarının nedeni; bu olguların kliniğimizde uyguladığımız APACHE II skorlama sistemi ile standardize edilmemiş ve ventilatör tedavisi altında olmayan olguları da içermesi olabilir. Ventilatör tedavisi mortalite ve morbidite üzerine major etkili faktörlerdendir. Araştırmadaki olgularımızın tümü gerek trakeotomi gerekse endotrakeal entübasyon altındaki mekanik ventilatöre bağlı olgulardan oluşmaktaydı.

Mortalite oranlarımızın diğer çalışmalara oranla yüksek olmasının bir diğer faktörü de tedaviye başlanma aşamasındaki prosedürlerin çokluğu sayılabilir. Özellikle APC kullanımında, ek kanama pıhtılaşma testlerinin yasal olarak raporda belirtilme zorunluluğu, üç ayrı klinik öğretim üyesinin konsültasyonunun gerekliliği ve ilacın pahalı olması nedeniyle teminindeki olumsuzluklar APC tedavi başlangıcını bazen 24-48 saat geciktirebilmektedir. Bu durum zaten ağır sepsis tanısı almış olan olgularda klinik tabloyu daha da ağırlaştırmakta, mortalite oranlarını yükseltmektedir. Tüm bu faktörlere rağmen kliniğimizdeki mortalitenin Grup APC'de % 68.2, Grup Ig'de % 70 ve Grup K'da % 84.85 olmasının aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olmasına fakat aritmetik olarak olumlu fark varlığı göz önüne alınarak Grup APC ve Grup Ig de uygulanan tedavinin başarılı sayılmasını sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Gerek APC gerekse Ig 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 iki 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 APC ve immünglobulin komplekslerinin 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. Mortalite riski yüksek, kanama riski düşük, ilk organ yetmezliği gelişimi üzerinden 24 saat geçmeden, APC ve İV Ig tedavisi başlanması hedeflenmelidir. Sonuçta APC ve İV Ig kullanımının ağır sepsis tedavi protokolünde yerini belirlemek amacı ile daha geniş serilerde çalışmalar yapılması ve bu çalışmaların meta analizleri gerektiği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Ağır Sepsisli Olgularda Konvansiyonel Tedavi ile Bu Tedaviye Eklenen Aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M Kombinasyonunun Mortalite ve Kan Gazı Testleri Üzerine Etkisi

Sepsis, patogenez ve tedavide kaydedilen çok önemli gelişmelere karşın bugün önemini koruyan bir infeksiyon ve infeksiyona reaksiyon tablosudur. Tedavi protokollerine eklenen yeni faktörlere rağmen özellikle tabloya organ yetmezliklerinin de eklendiği septik şok durumunda mortalite en ileri merkezlerde bile çok yüksek seviyelerdedir.

Son yıllarda standart sepsis tedavisine APC ve İmmünglobulin eklenerek yapılan çalışmalarda mortalitenin azaldığı bildirilmektedir. Bu retrospektif taramamızda standart sepsis tedavisi, standart sepsis tedavisine eklenen APC ve immünglobulinin ağır sepsis olgularında mortalite ve kan gazı değerleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Ağır sepsis tanısı almış 108 olgu üç gruba ayrılarak incelendi. Grup K standart sepsis tedavisi uygulanmış 66 olgudan oluşmaktaydı. Grup APC standart sepsis tedavisine APC tedavisi eklenmiş 22 olgu, Grup Ig ise standart sepsis tedavisine immünglobulin kompleksi eklenmiş 20 olgudan oluşmaktaydı. Her üç grubun tedaviden 48 saat önceki, tedavi günü ve tedaviden 96 saat sonraki kan gazı değerleri saptandı.

Grup K'da mortalite oranı % 84.85, Grup APC'de % 68.2 ve Grup Ig'de % 70 olarak bulundu ($p>0.05$). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. Grup APC ve Grup Ig'de FiO_2 değerlerinde tedaviden 96 saat sonra anlamlı düşme saptandı. Grup K olgularında ise FiO_2 değerlerinde artış saptandı. Grup APC ve Grup Ig'de PaO_2 , $PaCO_2$, pH değerlerinin değişimi istatistiksel açıdan anlamsız bulundu. Grup K'da

ise tedaviden 96 saat sonra pH'da düşme ve PaCO₂'deki yükselme anlamlı idi (p=0.001, p=0.001).

Bu bulgularımız; APC ve Ig grubunda kliniğimizde uygulanan tedavi protokolünün, Grup K'ya göre pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin bulunduğunu gösterdi.

Anahtar sözcükler: Aktive protein C, immünglobulin, mortalite, sepsis.

SUMMARY

Effects of Convansionel Treatment and Activated Protein C, Immunoglobulin G, A and M Combinations Added to This Treatment on Mortality and Blood Gas Tests in Serious Sepsis Cases

Today; sepsis is still a critical infection and reaction to the infection besides very important advances in its'pathogenesis and treatment. Moreover to the new factors added to treatment protocols; mortality is very high even in high technology centers, especially for septic shock situations together with organ failures.

Through the last years; in the standard sepsis studies together with APC and immunoglobulin, mortality is noted to be declined. In this retrospective study; we aimed to find out both the effects of standard sepsis treatment and standard sepsis treatment together with APC and immunoglobulins, on mortality and blood gas levels, for serious sepsis cases.

108 cases that are identified as serious sepsis, are examined in 3 groups. 66 cases who are treated by standard sepsis treatment are called as group K. Group APC was developed from 22 cases who are treated with APC treatment added to standard sepsis treatment. Finally, group Ig was formed from 20 cases who are treated with immunoglobulin added Standard sepsis treatment. Blood gas levels 48 hours before treatment, during treatment day and 96 hours after treatment are detected for each groups.

Mortality rates are found as; 84.85 % for group K, 68.2 % for group APC and 70 % for group Ig ($p>0.05$). There was a meaningless statical difference. For groups APC and Ig, FiO_2 levels significantly decreased 96 hours after treatment. For group

K, FiO_2 levels increased. Changes in PaO_2 , PaCO_2 , pH levels had no statistical meaning for groups APC and Ig. Furthermore; for group K, there was a considerable decrease in pH and increase in PaCO_2 after 96 hours from treatment ($p=0.001$, $p=0.001$).

These findings showed positive effects of the treatment protocols on pulmonary functions that are applied in our clinic for groups APC and Ig respecting to group K.

Key words: Activated protein C, immunoglobuline, mortality, sepsis.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık 2004;899-903.
2. Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004;391-395
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8; 344(10):699-709.
4. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock.* 2005 Apr; 23(4):298-304.
5. Lissner R, Struff WG, Autenrieth IB, Woodcock BG, Karch H. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, an IgM-enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion. *Eur J Surg Suppl.* 1999; (584):17-25.
6. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1994 Apr 21; 330(16):1107-13.
7. Cone LA, Stone RA, Schlievert PM, Sneider RA, Rubin AM, Jesser K, et al. An early favorable outcome of streptococcal toxic shock syndrome may require a combination of antimicrobial and intravenous gamma globulin therapy together with activated protein C. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38(11-12):960-3.
8. Wesoly C, Kipping N, Grundmann R. [Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis]. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* 1990; 23(4):213-6.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun; 101(6):1644-55.

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, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Cilt, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi. 2003;2990-2993.
12. Doğanay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-485.
13. 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 Apr 17; 348(16):1546-54.
14. Uzun Ö. Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı. Ankara : Güneş Kitabevi, 1994;175-186.
15. 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):1303-10.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995 Sep 27; 274(12):968-74.
17. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* 1992 Nov; 15(5):866-73.
18. Doğanay M. Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;621-636.
19. Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, editörler. Infectious Diseases. 1st Ed. Blackwell Science Ltd. 1996;283-300.
20. Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, editörler. Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach. ASM Pres. Washington DC. 1994;56-60.

21. Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok : Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı. Ankara : Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi. 1992;567-574.
22. Parrat JR, Stoclet JC. Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Springer Verlag. Berlin. 1995;p44.
23. Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE. Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care*. 2007; 11(6):R125.
24. Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000 Apr 14; 86(7):774-8.
25. Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res*. 2007 Jan 5; 100(1):130-9.
26. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997 Mar 4; 95(5):1122-5.
27. Fink MPĜ. Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, editörler. CV Mosby, St.Louis. 1989;p101.
28. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1995 Feb; 23(2):265-71.
29. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan; 153(1):191-5.

30. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999 Sep; 12(3):174-80.
31. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*. 1987 Jun; 91(6):883-8.
32. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med*. 1993 Feb; 21(2 Suppl):S19-24.
33. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep; 25(3):551-73.
34. Uzun Ö. Nozokomiyal sepsis: patogenez ve klinik özellikler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 1998; 2:413-426.
35. Reisner BS, Woods GL. Specimen collection and processing for microbiology. In. McClatchey KD, editör. *Clinical Laboratory Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002;1059-1073.
36. Alp E, Doğanay M. Nozokomiyal Kan Dolaşımı İnfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane İnfeksiyonları*. Ankara:Bilimsel Tıp. 2004;15-16.
37. Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock*. 1998 Dec; 10(6):407-14.
38. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Aug; 158(2):444-51.
39. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17; 331(20):1338-42.
40. Korfalı G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcaoğlu B. Anesteziye Temel Konular. Bursa. 2003; (1):285-291.

41. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul; 112(1):235-43.
42. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998 Nov; 244(5):379-86.
43. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 15; 38(2):284-8.
44. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003 Dec; 31(12):2742-51.
45. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, Ortiz-Leyba C. 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(4):R111.
46. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar; 32(3):858-73.
47. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999 Jan; 27(1):200-10.
48. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22):2247-56.
49. 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 Nov 8; 345(19):1368-77.
50. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov; 32(11 Suppl):S455-65.

51. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan 1-7; 365(9453):63-78.
52. Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2006 May; 69(9):1669-74.
53. No authors listed. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4; 342(18):1301-8.
54. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. 1996 Feb; 24(2):192-8.
55. 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 Apr; 14(4):1022-30.
56. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med*. 1991; 17(1):19-24.
57. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002 Sep; 30(9):2051-8.
58. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002 Jan; 28(1):29-37.
59. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med*. 1995 Jan; 21(1):57-62.
60. Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987 Aug; 92(2):292-5.
61. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzaki S, Inagaki O, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med*. 1995 Mar; 21(3):204-10.
62. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock:

association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* 1993 Jan; 21(1):31-9.

63. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998 Apr; 26(4):645-50.

64. Briegel J, Forst H, Kellermann W, Haller M, Peter K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med.* 1992; 18(5):318.

65. Trzeciak S, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov; 32(11 Suppl):S571-7.

66. 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 Nov 8; 345(19):1359-67.

67. Eli Lilly and Company. Product Information: Xigris®, Drotrecogen Alfa (Activated). Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2001.

68. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003 Mar; 31(3):834-40.

69. Rezaie AR. Exosite-dependent regulation of the protein C anticoagulant pathway. *Trends Cardiovasc Med.* 2003 Jan; 13(1):8-15.

70. Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med.* 2002 May; 30(5 Suppl):S288-93.

71. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001 Sep; 120(3):915-22.

72. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003 Sep; 124(3 Suppl):26S-32S.

73. Aneja R, Fink MP. Promising therapeutic agents for sepsis. *Trends Microbiol.* 2007 Jan; 15(1):31-7.

74. Doğanay HL. Ağır Sepsis Tedavisinde Aktive Protein C Deneyimi. İzmir. 2006;1-51.
75. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med.* 2005 Oct; 33(10):2266-77.
76. Schmidt G, Bates B, McCollam JS, Steingrub J. Clinical use of drotrecogin alfa (activated): patients treated in MERCURY differ from those in PROWESS. *Crit Care Med.* 2003; 31(12):116.
77. J-L V, Laterre PF, Decruyenaere J, Spapen H, Raemaekers J, Damas F, et al. A registry of patients treated with drotrecogin alfa (activated) in Belgian intensive care units--an observational study. *Acta Clin Belg.* 2008 Jan-Feb; 63(1):25-30.
78. Wheeler A, Steingrub J, Schmidt GA, Sanchez P, Jacobi J, Linde-Zwirble W, et al. A retrospective observational study of drotrecogin alfa (activated) in adults with severe sepsis: comparison with a controlled clinical trial. *Crit Care Med.* 2008 Jan; 36(1):14-23.
79. Kanji S, Perreault MM, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2007 Mar; 33(3):517-23.
80. Rowan KM, Welch CA, North E, Harrison DA. Drotrecogin alfa (activated): real-life use and outcomes for the UK. *Crit Care.* 2008 Apr 22; 12(2):R58.
81. Ridley S, Lwin A, Wyncoll D, Lippett S, Watson D, Gunning K, et al. Drotrecogin alfa (activated): diffusion from clinical trials to clinical practice. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Mar; 25(3):211-6.
82. Tuğrul S, Ozcan PE, Akinci O, Cağatay A, Cakar N, Esen F. The effect of pentaglobin therapy on prognosis in patients with severe sepsis. *Ulus Travma Derg.* 2001 Oct; 7(4):219-23.
83. Colpan A, Akinci E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control.* 2005 Feb; 33(1):42-7.
84. Záhorec R, Firment J, Straková J, Mikula J, Malík P, Novák I, Zeman J, Chlebo P. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection.* 2005 Jun; 33(3):122-8.
85. Güralp İ. Ağır Sepsis Hastalarında Pentaglobin Tedavisinin Prognoz Üzerine Etkisi. İstanbul. 2001;1-40.

86. Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostic factors for nosocomial bacteraemia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2005 Nov; 61(3):219-24.
87. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 15; 168(2):165-72.
88. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jan; 10(1):76-81.
89. Warren DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 15; 33(8):1329-35.
90. Payen D, Sablotzki A, Barie PS, Ramsay G, Lowry S, Williams M, Sarwat S, Northrup J, Toland P, McL Booth FV. International integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: analysis of efficacy and safety data in a large surgical cohort. *Surgery.* 2006 Nov; 140(5):726-39.
91. Haley RW. Cost-benefit analysis of infection control programs. In: Bennett JV, Brachman PS. *Hospital infection.* 4th ed. New York: Lippicott-Raven Publishers; 1998;249-267.
92. Sax H, Pittet D; Swiss-NOSO Network. Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 25; 162(21):2437-42.
93. Bôas PJ, Ruiz T. [Occurrence of hospital infection among interned elderly in a university hospital]. *Rev Saude Publica.* 2004 Jun; 38(3):372-8.
94. Freeman J, McGowan JE Jr. Risk factors for nosocomial infection. *J Infect Dis.* 1978 Dec; 138(6):811-9.
95. van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care.* 2004 Aug; 8(4):R153-62.
96. Sevim E. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Sepsis Sürveyansı. *Elazığ.* 2006;1-120.