

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. N. Yılmaz SELÇUK

DAHİLİYE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
SEPSİS SIKLIĞI VE SEPSİSTE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Arş. Gör. Dr. Gürkan ŞAHİNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA
2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. N. Yılmaz SELÇUK

DAHİLİYE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
SEPSİS SIKLIĞI VE SEPSİSTE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Arş. Gör. Dr. Gürkan ŞAHİNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehdi YEKSAN

KONYA

2014

TEŞEKKÜR

Öncelikle beni dünyaya getiren, hiç bir zaman anlayamayacağım ve borcunu ödeyemeyeceğim bir makamda olan, her zaman yanımda olan, beni koşulsuz seven, kendinden eksiltip bana aktararak beni bugünlere getiren her zaman benden bir adım önde olan en kıymetli varlığım olan ANNEM'e,

Hayattayken kendisini hep hayranlıkla örnek aldığım, bu dünyadan göçtükten sonra ölene kadar ona ihtiyacım olacağını daha iyi hissettiren, insanların öldükten sonra da yaşadığını bana gösteren, hasta yatağında bile olsa her zaman beni koruyup kollayan, bu dünyaya gelmeme vesile olan, ailemizin reisi BABAM'a,

Annemle babamın ilk göz ağrısı ve benim de hayatımın anlamı olan, bana her zaman destek olan, yeri gelince analık yeri gelince babalık yapan ve bana kendimi önemli hissettiren hayat ışığım olan güzeller güzeli ABLAM'a,

Sonradan hayatımıza katılmasına rağmen bana kendini öz abim gibi hissettiren, herşeyden önce adam gibi adam olmasıyla bu dünyanın bir insanın dünyasından çok daha küçük olduğunu bana gösteren, sırtımı en ufak tereddüt etmeden kendisine yaslayabileceğim, tezimde günlük olan yardımlarıyla kendisini unutamayacağım aslan eniştem BİLGİN LEVENT ABA'ya,

Hayatımda beni tamamlayan, herşeyin en güzeline layık olan, yaşam savaşında benden desteğini ve neşesini esirgemeyen, benim yüzümü güldüren ve tez hazırlığı süresince her türlü desteğini gördüğüm nişanlım İLAYDA KOÇ'a,

Hiçbir konuda desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen ve özellikle tez hazırlığı süresince gösterdiği sabrından ve iyi niyetinden ötürü her zaman arkamda olacağını hissettiğim müstakbel kayın pederim Ecz. GÜLTEKİN KOÇ'a ve eşi müstakbel kayın validem YILDIZ KOÇ'a

Her zaman yanımda olan ve dertlerimle sevinçlerime ortak olan dostlarım ve arkadaşlarıma, dahiliye asistanlığım süresince kişisel gelişimimde katkısı olan, bana devamlı ışık tutan ve emek harcayan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, dahiliye asistanlarına ve diğer bölümlerdeki asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen çok muhterem Prof. Dr. MEHDİ YEKSAN hocama,

Son olarak asistanlık boyunca bana hastanede keyifli zamanlar yaşatan ve yüzümü güldüren herkese sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım

MAYIS 2014

Dr. Gürkan ŞAHİNOĞLU

ÖZET

DAHİLİYE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SEPSİS SIKLIĞI VE SEPSİSTE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER, Dr. Gürkan Şahinoğlu, Uzmanlık Tezi, KONYA 2014

Amaç: Bu çalışmanın amacı YBÜ'deki sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemektir.

Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2012'de NEÜMTF Hastanesi Dahiliye YBÜ'de takip edilen 475 sepsis hastası çalışmaya alındı. Sepsis tanısı 2001 ACCP-SCCM ISDC kriterlerine göre kondu. Yaş, cinsiyet, YBÜ'deki gün sayısı, YBÜ'ye geliş sebebi, MV ve kateter uygulaması, SOFA skoru ve parametreleri, ek hastalıklar, enfeksiyon odakları, patojenler ve kültür sonuçlarına ait veriler retrospektif olarak toplandı ve mortalite ile ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $65 \pm 14,2$, medyan yaş $67(57-75)$ 'dir. Hastaların %56,4'ü 65 yaş üstü; %54,1'i erkek, %45,9'i kadın. Mortalite oranı %58,3'tür. YBÜ'de kalınan medyan gün 5 (3-9)'tir. YBÜ'ye en sık üç geliş sebebi respiratuar, nörolojik ve gastrointestinal nedenlerdir. En sık yandaş hastalık tüm hastalar ve ölenlerde malignite, yaşayanlarda HT'dir. Hastaların % 51,4'ünde MV, %89,9'unda kateter uygulanmıştır. Tüm hastalar, yaşayanlar ve ölenlerde en sık enfeksiyon odakları sırasıyla akciğer, idrar ve yaradır. Geliş SOFA skoru için 12, çıkış SOFA skoru için de 18 değeri mortaliteyi bariz artırmıştır. En sık alınan ve üreme olan kan kültürü, üreme oranı en çok olan ETBA kültürüdür. % 46 kültürde üreme olmuştur ve en sık bakteriler üremiştir. Bakterilerin %54,5'i gram(-) basiller, %45,5'i gram(+) koklardır. Gram(-) basiller ve gram(+) koklar en sık kanda üremiştir. En sık üreyen organizma candida, en sık ürediği yer idrardır. Bunu sırasıyla acinetobacter (en sık ETBA) ve KNS (en sık kan) takip etmiştir. Kan ve kateterde en sık gram (+) kok (KNS); boğaz, ETBA'da (acinetobacter) ve yarada (E.coli) gram (-) basil üremiştir. Vakaların % 74,7'sinden kültür alınmış, bunların % 65,6'sında üreme olmuştur. Üreme olanlarda mortalite oranı %65,2'dir. Tüm hastalar ve yaşayanlarda en sık gram(+) kok, ölenlerde ise gram(-) basil üremiştir. Ölüm oranı en yüksek gram(-) basillerdedir. Mortalite faktörleri arasında respiratuar ve gastrointestinal geliş nedenleri; DM, HT, malignite; SSS ve kronik karaciğer/ akciğer hastalığı; MV ve kateter uygulaması; akciğer ve hepatobiliyer pankreatik sistem enfeksiyonu; SOFA skoru ve parametrelerinin kötüye gitmesi (geliş kreatinini hariç); idrar, kan, ETBA, yara kültürlerinde üreme olması; gram(-) basil, candida, hem gram(-) basil hem gram (+) kok varlığı yer almıştır.

Sonuç: Sepsis NEÜMTF hastanesi dahiliye YBÜ'de aşırı yüksek mortalite oranına yol açan önemli bir sağlık sorunudur ve sepsis yönetimi için profesyonel bir yaklaşım gereklidir.

Anahtar kelimeler : Sepsis, mortalite, yoğun bakım

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING MORTALITY IN SEPTIC PATIENTS FOLLOWED IN MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT

Objective: The aim of this study is to identify factors related with mortality in sepsis in ICU.

Method: A total of 475 septic patients followed in an internal ICU at NEÜMTF hospital between January 2011 and December 2012 were studied. Diagnosis of sepsis were made in terms of criteria in ACCP-SCCM ISDC in 2001. Data were obtained retrospectively and included age, gender, length of stay in ICU, cause of ICU admission, application of MV and catheter, SOFA score and parameters, concomitant diseases, infection site, pathogens and culture results. The relationship between mortality and these data were analysed.

Results: Mean and median age was $65 \pm 14,2$ and $67(57-75)$. Age was ≥ 65 years in 56.4% of cases. Of all patients 54.1% were men, 45.9% were women. Mortality rate was 58.3%. Median stay of length in ICU were 5(3-9) days. The most common causes of ICU admission were respiratory, neurological and gastrointestinal respectively. The most common concomitant disease was malignity in all or died patients and were HT in survivors. MV application was performed in 51.4% of patients while catheter in 89.9%. In all, died or survived cases the most common source of infection was lung, urine and wound respectively. Mortality cut off value for SOFA score was ≥ 12 as first and ≥ 18 as last. Cultures and (+) cultures were most frequently obtained from blood while positive rate was in ETBA culture. Of cultures, %46 were (+); bacteria were more common than fungi and gram(-) bacilli (54.5%) were more common than gram (+) cocci (45.5%). The most frequent isolation specimen of gram(-) bacilli and gram(+) cocci was blood. The most frequent pathogen was candida and its most common isolation specimen was urine, followed by acinetobacter-ETBA and KNS-blood respectively. For blood and catheter culture gram(+) cocci (KNS) and for throat, ETBA and wound culture gram(-) bacilli (acinetobacter in first two and E.coli in last) were the most frequent pathogens. Cultures were made for 74.7% of cases and of them 65.6% were positive. Mortality rate was 65.2% in culture (+) cases. The most frequent pathogens were gram(+) cocci in all or survived culture positive patients and were gram(-) bacilli in died ones. Mortality rate was higher in gram(-) bacilli cases than others. Factors related with mortality included gastrointestinal and respiratory causes of admission; DM, HT; malignity, CNS and chronic liver/pulmonary disease; application of MV and catheter; pulmonary and hepatobiliary-pancreatic system infection; worsening of SOFA score and its parameters (except initial creatinin); culture positivity of urine, blood, ETBA, wound; presence of gram(-) bacilli, candida, both gram(-) bacilli and gram(+) cocci.

Conclusion: Sepsis is an important problem that leads to an extremely high mortality rate in the medical ICU of NEÜMTF hospital; a professional approach is required to manage sepsis.

Keywords : Sepsis, mortality, intensive care

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.TANIMLAR	3
2.1.1. Enfeksiyon	3
2.1.2. Bakteremi.....	4
2.1.3. SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)	4
2.1.4. Sepsis	5
2.1.5. Ağır Sepsis	7
2.1.6. Septik Şok.....	7
2.1.7. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS)	8
2.2.EPİDEMİYOLOJİ	9
2.2.1. İnsidans	9
2.2.2. Hastalık Şiddeti.....	11
2.2.3. Mortalite.....	11
2.3. ETYOLOJİ.....	12
2.3.1. Risk Faktörleri	13
2.4. PATAFİZYOLOJİ.....	14
2.4.1. Enfeksiyona Karşı Normal Cevap	15
2.4.1.1. Proinflamatuvar Mediatorler.....	17
2.4.1.2. Anti-inflamatuvar Mediatorler.....	17
2.4.2. Sepsis Aşamasına Geçiş.....	18
2.4.3. Mikroorganizmaların Etkileri	18
2.4.4. Proinflamatuvar Mediatorlerin Fazlalığı	19
2.4.5. Kompleman Aktivasyonu	19
2.4.6. Genetik Yatkınlık.....	20
2.4.7. Sepsisin Sistemik Etkileri	20
2.4.7.1. Doku İskemisi	21
2.4.7.2. Sitopatik Hasar.....	21
2.4.7.3. Apoptoz.....	22
2.4.7.4. İmmüsupresyon.....	23
2.4.8. Sepsisin Organlara Etkileri	23
2.4.8.1. Dolaşım.....	24
2.4.8.2. Akciğer.....	26
2.4.8.3. Gastrointestinal	26
2.4.8.4. Karaciğer.....	26
2.4.8.5. Böbrek.....	26
2.4.8.6. Sinir Sistemi.....	27
2.4.9. Sepsisteki Yeni İnflamatuvar Mediatorler	28
2.5. TANI, KLİNİK VE LABORATUVAR BELİRTİ VE BULGULAR	29
2.5.1. Tanı	29

2.5.2. Klinik Belirti Ve Bulgular	31
2.5.3. Laboratuvar Bulguları	32
2.5.3.1. CRP (C-reaktif protein)	34
2.5.3.2. PCT	35
2.6. TEDAVİ.....	38
2.6.1. Erken Dönem Yönetimi	39
2.6.1.1. Solunumu stabilize et.....	39
2.6.1.2. Perfüzyonu değerlendir	40
2.6.1.3. Santral venöz yol aç	40
2.6.1.4. İlk resüsitasyonun hedefleri	41
2.6.1.4.1. Hedefe yönelik erken tedavi-venöz oksijen satürasyonu.....	42
2.6.1.4.2. Hedefe yönelik erken tedavi-diğer hedefler.....	42
2.6.1.4.3. Laktat klirensi	42
2.6.1.5. Perfüzyon düzeltilmesi için girişimler	43
2.6.1.5.1. İntravenöz sıvılar	43
2.6.1.5.2. Vazopressörler	44
2.6.1.5.3. Ek tedaviler	49
2.6.1.6. Takip değerlendirilmesi	51
2.6.2. Septik Odağın Kontrolü	52
2.6.2.1. Septik odağın belirlenmesi	52
2.6.2.2. Enfeksiyon eradikasyonu	55
2.6.2.3. Antimikrobiyal rejim	55
2.6.3. Sepsis Ve Septik Şokta Ek Tedaviler	58
2.6.4. Sepsiste Etkif Olmayan Ve Araştırılmakta Olan Tedaviler.....	61
2.6.4.1. Araştırılmakta olan tedaviler	61
2.6.4.2. Etkif olmayan tedaviler	64
2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	65
2.7.1. Konak Cevabı	65
2.7.2. Enfeksiyon Odağı	66
2.7.3. Enfeksiyon Cevabı.....	66
2.7.4. Antimikrobiyal Tedavi.....	67
2.7.5. Perfüzyon Restorasyonu	67
2.7.6. SOFA Skoru.....	67
2.7.7. APACHE Skoru.....	68
3.GEREÇ VE YÖNTEM	69
3.1.Hasta Populasyonunun Belirlenmesi	69
3.2.Verilerin Belirlenmesi Ve Toplanması	69
3.3.Verilerin Değerlendirilmesi Ve İstatiksel Analiz	71
3.4. Sonlanım Noktası.....	71
4.SONUÇLAR.....	72
5.TARTIŞMA	87
6.SONUÇ VE SINIRLAMALAR	102
7.KAYNAKLAR	103

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası sepsis tanı kriterleri	6
Tablo 2.2. 2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası ağır sepsis kriterleri	7
Tablo 2.3. TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin biyolojik etkileri.....	17
Tablo 2.4. Sepsise benzer klinik tablo oluşturan enfeksiyon dışı durumlar	30
Tablo 2.5. Prokalsitonini yükselten enfeksiyon dışı sebepler	37
Tablo 2.6. Sepsisin enfeksiyon dışı taklitleri	39
Tablo 2.7. Sık YBÜ enfeksiyonları için kaynak kontrol metodları	39
Tablo 2.8. Septik şokta vazoaktif ajanlar	44
Tablo 2.9. Vazoaktif ilaç reseptör aktivitesi ve klinik etkiler	47
Tablo 2.10. Sepsisli hastalarda organ sistem fonksiyonu takip parametresi	52
Tablo 2.11. Sık sepsis kaynaklarının değerlendirilmesi	53
Tablo 2.12. Sofa skoru hesaplanması	67
Tablo 2.13. APACHE II skorlama sistemi	68
Tablo 3.1. SOFA skoru parametrelerine ait verilerin toplanabildiği hasta sayıları	71
Tablo 4.1. Yaş, cinsiyet ve yoğun bakım ünitesinde kalınan gün sayısı verileri.....	73
Tablo 4.2. Yoğun bakım ünitesine geliş sebebi sıklıkları.....	74
Tablo 4.3. Eşlik eden hastalık sıklıkları.....	75
Tablo 4.4. Mekanik ventilasyon sıklıkları	75
Tablo 4.5. Katater sıklıkları	75
Tablo 4.6. Enfeksiyon odağı sıklıkları.....	75
Tablo 4.7. Verilerin kendi gruplarındaki oranları.....	76
Tablo 4.8. SOFA skor ortalamaları, en küçük ve en yüksek değerleri	77
Tablo 4.9. SOFA skoru parametrelerinin sıklıkları	79
Tablo 4.10. SOFA skoru parametrelerinin kendi gruplarındaki oranları.....	80
Tablo 4.11. Hasta bazında kültür sıklıkları.....	81
Tablo 4.12. Kültür bazında kültür-üreme sıklıkları ve kültürde üreme oranları.....	82
Tablo 4.13. Kültürlere göre mikrobiyolojik etken sıklığı.....	83
Tablo 4.14. Etken mikroorganizma grubu-mortalite ilişkisi.....	85
Tablo 4.15. Hasta bazında üreyen mikroorganizma gruplarının sıklıkları	86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. SIRS ve sepsisin şematik gösterimi	5
Şekil 2.2. Septisemi tanılı hastane yatışlarında eğilimler (trendler) 1993-2000.....	10
Şekil 2.3. Populasyona göre düzeltilmiş sepsis insidansı,ırka göre, 1979-2000	10
Şekil 2.4. Sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasındaki hastane içi genel ölüm oranları 1979-2000	12
Şekil 2.5. Toll benzeri reseptörler.....	15
Şekil 2.6. Sepsis gelişimi	16
Şekil 2.7. Sepsiste sitokinler	17
Şekil 2.8. Çoklu organ yetmezliği	24
Şekil 3.1. Çalışmadaki hasta popülasyonu.....	69
Şekil 4.1. Yaş-mortalite ilişkisi.....	72
Şekil 4.2. Gün-mortalite ilişkisi.....	73
Şekil 4.3. Günlere göre mortalite ilişkisi	73
Şekil 4.4. Sepsisli hastalarda YBÜ'e geliş sebebi sıklığı.....	74
Şekil 4.5. Geliş sofa skoru-mortalite ilişkisi.....	77
Şekil 4.6. Geliş sofa skoruna göre ölüm oranı	77
Şekil 4.7. Çıkış sofa skoru-mortalite ilişkisi.....	78
Şekil 4.8. Çıkış sofa skoruna göre ölüm oranı	78
Şekil 4.9. Gram (+) kokların yüzdeye göre dağılımı	83
Şekil 4.10. Gram (-) basillerin yüzdeye göre dağılımı	83
Şekil 4.11. Kültür bazında üreme sıklığı	84
Şekil 4.12. Kültürlerde üreme oranı.....	84
Şekil 4.13. Mikroorganizmanın kültürde üreme sıklığı	84
Şekil 4.14. Mikroorganizma gruplarının üreme yerlerine göre sıklıklarının şematik gösterimi	85
Şekil 4.15. Hasta bazında üreme sıklığı.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACCP : American College of Chest Physicians
ARDS: Akut respiratuar distress sendromu
ATS : American Thoracic Society
CRP: C-reaktif protein
DM : Diyabetes mellitus
DIK : Yaygın damar içi pıhtılaşma
E. coli : Escherichia coli
ESICM : European Society of Intensive Care Medicine
ETBA : Endotrakeal-bronşial aspirat
GİHBP : Gastrointestinal-hepatobilyer-pankreatik
HT : Hipertansiyon
ICAM-1 : İntercellular adhesion molecule-1
IL-1 : interleukin-1
ISDC : İnternational sepsis definitions conference
KBY : Kronik böbrek yetmezliği
KNS : Koagülaz negatif stafilokok
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAP: Ortalama arter basıncı
MIF: Makrofaj göç inhibitör faktörü
MODS : Multiple organ dysfunction syndrome
MRSA : Metisilin dirençli s.aureus
MSSA: metisilin duyarlı s. aureus
İMV : İnvaziv mekanik ventilasyon
NİMV : Non invaziv mekanik ventilasyon
NOD : Nucleotide-oligomerization domain : Nükleotid oligomerizasyon bölgesi
PAMP : Pathogen-associated molecular patterns : Patojenle ilişkili moleküler kalıplar
PCT: Prokalsitonin
PRR : Pattern recognition receptor : Kalıp tanımlayıcı reseptör
RAGE : Receptor for advanced glycation end products
RİG-I : Retinoic-acid-inducible gene I : Retinoik asitle indüklenebilir gen 1
S.aureus : Staphylococcus aureus
SCCM : Society of Critical Care Medicine
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
SIS : Surgical Infection Society
SNP : Tek nükleotid polimorfizmi
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SS : Standart sapma
SSS: Santral Sinir sistemi
TLR : Toll-like receptors : Toll benzeri reseptörler
TNF alfa : Tumor necrosis factor alpha
VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1
VİP : Ventilator ilişkili pnömoni
VRE : Vankomisin dirençli enterokok
YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve karmaşık patofizyolojik olayların etkili olduğu klinik bir tablodur (Abraham E,1993).Sepsis, konağın enfeksiyona karşı geliştirdiği inflamatuvar cevap sonrasında oluşan istenmeyen sistemik bir cevap olup enfeksiyondan uzak dokularda oluşan inflamasyon bulguları (vazodilatasyon, lökosit birikimi, artmış mikrovasküler geçirgenlik) ile karakterizedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ise enfeksiyöz olmayan bir durumun (ör: akut pankreatit, doku hasarı, yanık) komplikasyonu olarak ortaya çıkan sepsis benzeri klinik tablodur.

Çağımızda tıptaki gelişmeler sepsis görülme sıklığını artırmış ve sepsis YBÜ'lerde ölüm sebepleri arasında ön sıralara çıkmıştır (Martin G.S.,2003). Koroner dışı YBÜ'lerde sepsis bir numaralı ölüm nedenidir. Hasta sepsisten ağır sepsis ve septik şok evrelerine ilerledikçe durumun ciddiyeti artar. ABD'de her yıl mortalitesi %20-50 arası değişen 1.665.000'ün üstünde sepsis vakası görülmektedir (Elixhauser A. ,2009). Uygun tedaviye rağmen ağır sepsis veya septik şoka bağlı mortalite oranı yaklaşık %40'tır ve en hasta kişilerde bu oran %50'nin üzerine çıkabilir (Sasse KC, 1995, Bernard GR, 1997). Ağır sepsis ve septik şok, her yıl dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen ve bazen daha sık olmak üzere her 4 kişiden birinin ölümüne yol açan ve insidansı artan başlıca sağlık problemleridir. Çoklu travma, akut myokard enfarktüsü veya inme durumlarında olduğu gibi ağır sepsis geliştikten sonraki ilk saatler içinde de uygulanan tedavinin hızı ve uygunluğu olasılıkla klinik sonuçları etkiler (Dellinger RP, 2012).

Yakın zamanda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisinpatofizyolojisi daha anlaşılır hale gelmiştir; bu olayda rol alan mediatörler ve sitokinler, bunların etki mekanizmaları ve etkileri sonucu vücutta gelişen metabolik değişimler belirlenmiştir(Bone RC,1993,Young LS,1995). Bu mediatörlerin salınımının düzenlenmesi; normal homeostaz ve vücut direnci için çok önemlidir. Sepsis ve SIRS'ın başlangıcı ve ilerlemesi ile ilgili güncel teoriler, inflamatuvar cevabın bozulması üzerinde durmaktadır. Bu bozuk inflamatuvar cevap teorisinde proinflamatuvar mediatörlerin, masif ve kontrolsüz salınım sonucu yaygın doku hasarına yol açan olaylar zincirini başlattığı düşünülür. Bu durum mortalite oranı yüksek olan ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromuna (MODS) ilerleyebilir.

Bugün sepsisin moleküler düzeydeki patofizyolojisinin bilinmesi ve sepsiste agresif tedavilerin uygulanmasına rağmen dirençli mikroorganizmaların artışı, yoğun

bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyonun çok olması; radyoterapi, kemoterapi ve transplantasyon nedeniyle immunsuprese nüfusun artması sepsis insidansının hızla artmasına neden olmaktadır (Bone RC,1993) ve sendromun mortalitesinde beklenen düşüş sağlanamamıştır. Bu durumun nedenlerinin biri de tanı ve tedavi takibinde etkin, kolay tekrarlanabilir ve ucuz takip parametrelerinin yetersizliğidir.

Mortaliteyi azaltmak amacıyla erken risk sınıflaması yapmak için sepsis ve septik şokta mortaliteyi etkileyen bir takım faktörler saptanmıştır (Vincent JL,2006). Bu çalışmanın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dahiliye YBÜ’de sepsis tanısı alan hastalarda klinik ve laboratuvar olarak mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemektir. Bu sayede bundan sonraki hastalarda erken bir risk sınıflandırması yapmak ve yüksek riskli hastalarda daha dikkatli ve profesyonel yaklaşım içinde olarak olasılıkla mortaliteyi azaltmak mümkün olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramları ilk olarak ABD'nin Göğüs Hastalıkları Birliği (ACCP) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM)'nin 1991 yılında bir araya gelerek oluşturduğu uzlaşma paneli tarafından tanımlanmıştır (ACCP, SCCM, 1992). Bu tanımlar 2001 yılında ACCP, SCCM, Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği (SIS) temsilcilerinin katılımıyla oluşan bir Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansında ve yine 2012'de SCCM ve ESICM tarafından başka bir konferansta tekrar gözden geçirilmiştir (Levy MM, 2003, Dellinger RP, 2012). Bu tanımların sepsis ve septik şok için kesin hemodinamik tanımlar içeren pratik versiyonları yayınlanmıştır (Annane D, 2005). Sepsis, ağır sepsis ve septik şok aynı klinik tablonun değişik evrelerini tanımlamaktadır ve bu evreler gittikçe yaygınlaşan bir enfeksiyondan çok konağın enfeksiyona karşı giderek artan yanıtını temsil eder.

2.1.1. Enfeksiyon

1991 yılındaki konferansta enfeksiyon tanımı, mikroorganizmaların varlığına veya konağın steril dokularını invazyonlarına karşı oluşan inflamatuvar cevapla karakterize mikrobiyal bir fenomen olarak belirlenmiştir. Bu tanım 2001 yılındaki konferansta biraz değiştirilerek; normalde steril olan dokular, vücut sıvıları veya boşluklarının patojenik veya potansiyel patojenik mikroorganizmalarca invazyonu sonrası gelişen patolojik süreç olarak ifade edilmiştir. Ancak yine aynı konferansta bu tanımın yetersiz olduğuna karar verilmiştir; çünkü bu tanımın istisnaları vardır: Örneğin clostridium difficile koliti, steril olmayan kolon ortamında aşırı çoğalan bakterinin salgıladığı ekzotoksinin sitopatik etkisi sonucunda meydana gelir. Bunun dışında bilindiği üzere enfeksiyon mikrobiyolojik olarak kanıtlanmasa bile varlığından şüphelenildiği ve tedavi verildiği durumlar (ör : pnömoni) siktir. Bir başka husus da mikroorganizmaya karşı konağın inflamatuvar yanıtının eşlik etmesinin mutlaka gerekli olmadığıdır. Tablo asemptomatik veya subklinik olarak da seyredebilir.

Kanıtlanmış enfeksiyon; kültür, gram boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ya da bilinen diğer yöntemlerle etken mikroorganizmanın tanımlanmış olmasıdır. Enfeksiyon varlığını düşündürecek güçlü klinik bulguların varlığı ise şüphelenilen enfeksiyon

olarak tanımlanır. Pnömoni, ürosepsis, kolanjit, kolesistit, cerrahi yara alanı veya diğer deri enfeksiyonları şüphelenilen enfeksiyonlara örnek verilebilir.

2.1.2. Bakteremi

1991 yılındaki konferansta kanda canlı bakterilerin bulunması olarak tanımlanmıştır. Virüs, mantar, parazit ve diğer patojenlerin bulunması da viremi, fungemi, parazitemi vb. olarak isimlendirilmiştir. Mikroorganizma veya toksinlerinin kanda bulunması anlamına gelen septisemi kavramı bu konferansta terk edilmiştir.

2.1.3. SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)

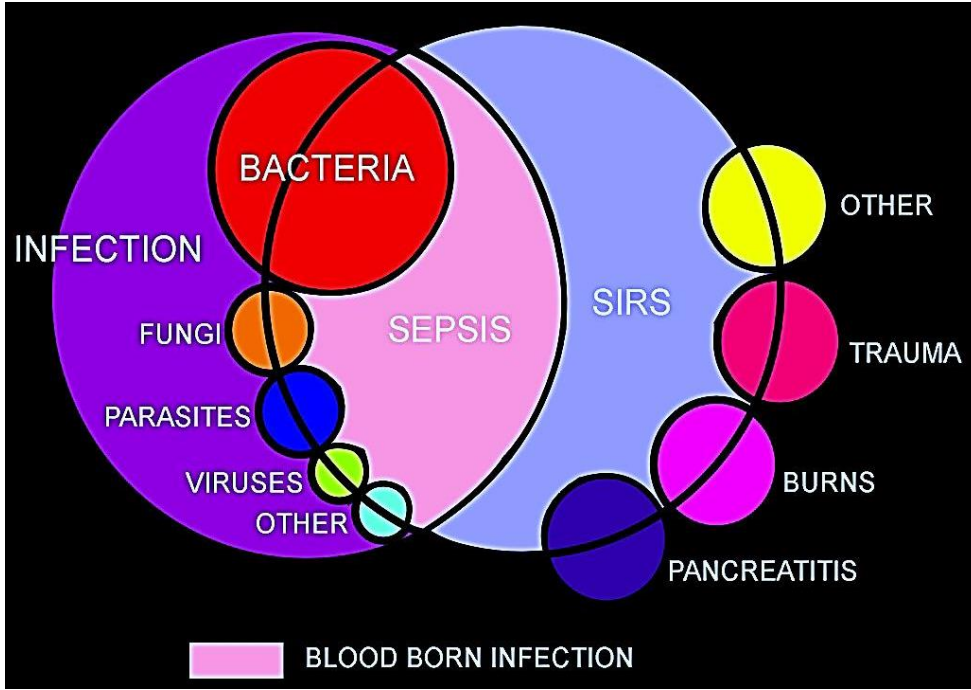
Organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevaptır. 1991 yılındaki konferansta bir takım kriterler belirlenmiş ve bu kriterlerden herhangi ikisinin mevcut olması SIRS tanısı koymak için yeterli kabul edilmiştir (ACCP, SCCM, 1992). Kriterler aşağıdaki gibidir :

- Hipotermi veya hipertermi olması (Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp hızının $>90/\text{dk}$ olması
- Solunum sayısının $>20/\text{dk}$ veya PaCO_2 'nin $<32\text{ mmHg}$ olması
- Beyaz küre sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya immatür nötrofil sayısının $>10\%$ olması

Ancak SIRS sadece bu kriterlerle sınırlandırılmamıştır ve ayrıca ölçülen fizyolojik değişikliklerin bazal değere göre akut bir değişmeyi göstermesi gerekmekte ve bu değişikliklere yol açan bilinen başka sebepler olmamalıdır (ör: kemoterapi sonrası görülen nötropeni). 2001 yılındaki konferansta SIRS kavramının kapsamlı olarak geçerli olduğu belirlenmiştir çünkü sistemik inflamatuvar cevap çok sayıda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sebepten kaynaklanabilir (Şekil 2.1.). Sistemik inflamasyon yanık, pankreatit, pulmoner emboli, iskemi, travma, doku hasarı ve diğer hastalık durumlarında yani enfeksiyon yokluğunda da ortaya çıkabilir. Diğer sebepler arasında miyokard infarktüsü, dissekan aort anevrizması, kardiyak tamponad, adrenal yetmezlik, anafilaksi, ilaç aşırı dozu gibi sebepler yer alır. Ancak 1992'deki SIRS kriterlerinin SIRS sebebine tanı koymada veya konak cevabına ait belirgin kalıpların tanımlanmasında kullanılabilirlik açısından çok spesifik olmadığına kanaat getirilmiştir.

SIRS tanımı; özgül olmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, sağlanan kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin olmaması nedenleriyle eleştirilmiştir. Fakat tanım

eksikliğinin olmaması, kriterlerin yatakbaşında klinisyen tarafından rahatlıkla kullanılabilmesi ve alternatif yöntemlerin olmaması nedeniyle halen geçerliliğini korumaktadır.



Şekil 2.1. SIRS ve sepsisin şematik gösterimi

2.1.4. Sepsis

1991 yılındaki konferansta enfeksiyona karşı oluşan SIRS olarak kabul edilmiştir. Ancak sepsis sadece SIRS kriterleriyle sınırlandırılmamıştır. Enfeksiyon varlığında SIRS kriterlerinin sepsis olarak değerlendirilmesi için bu kriterlerin var olan bir enfeksiyöz bir sürece karşı oluşan direkt sistemik cevabın bir parçası olup olmadığı belirlenmelidir; örneğin helicobacter pylori mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilir ancak SIRS kriterleri varlığında bu tablonun adı “helicobacter pylori sepsisi” olmaz. Ayrıca ölçülen fizyolojik değişikliklerin bazal değere göre akut bir değişmeyi göstermesi gerekmekte ve bu değişikliklere yol açan bilinen başka sebepler olmamalıdır.

2001 yılındaki konferansta 1991 yılındaki tanım aynen kabul edilmiş ek olarak enfeksiyona karşı oluşan sistemik inflamasyona ait muhtemel belirti ve bulgular yayınlanmıştır. Bu belirti ve bulgulardan oluşan kriterler 2012 konferansında biraz değiştirilerek derlenmiştir (Tablo 2.1.). 2012 konferansında sepsis, kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyonla beraber enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulguların mevcut olması olarak tanımlanmıştır. (Dellinger RP,2012)

Tablo 2.1.2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyası sepsis tanı kriterleri

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

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteremi şart koşulurken artık sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekliliği belirtilmiştir. Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak için beklemek aşırı zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıtı zaten ulaşılamamaktadır. Yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı önemini korumaktadır.

2.1.5. Ağır Sepsis

1991 yılındaki konferansta ağır sepsis; organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon anormallikleri (laktik asidoz, oligüri, akut mental durum değişiklikleri) veya sepsise bağlı hipotansiyonla beraber olan sepsis olarak tanımlanmıştır. 2001 konferansında tanım aynı kalmış, organ disfonksiyonunun 1995'te yapılmış olan bir çalışmada belirlenmiş olan tanımlamalara göre (Marshall JC,1995) veya SOFA skoruna göre hesaplanabileceği uygun görülmüştür (Ferreira FL,2002).

2008 konferansında ağır sepsis, sepsisle beraber sepsise bağlı organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu bulunması olarak tanımlanmıştır. 2012'de bu tanım değişmemiştir ancak 2001 konferansına dayanarak birtakım tanısal kriterler oluşturulmuştur (Tablo 2.2.) (Dellinger RP,2012).Sepsise bağlı hipotansiyon başka bir hipotansiyon nedeni (ör. kardiyojenik şok) olmaksızın, 90 mmHg'dan düşük sistolik kan basıncı veya 70 mmHg'dan düşük ortalama arteryel kan basıncı olması veya bazal düzeyinden en az 40 mmHg'lık düşüş olması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2.2.2012 Uluslararası sepsiste sağ kalım kampanyasıağır sepsis kriterleri

Aşağıdakilerden enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen herhangi birisi
Sepsise bağlı hipotansiyon
Laktatin normal üst sınır değerden yüksek olması
İdrar çıkışı <0,5 mL/kg/s (uygun sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat süre boyunca)
Akut akciğer hasarı PaO ₂ / FiO ₂ <250) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda)
Akut akciğer hasarı PaO ₂ / FiO ₂ <200) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında)
Kreatinin > 2 mg / dL (176,8 µmol/L)
Bilirubin > 2 mg/ dL (34,2 µmol/L)
Trombosit sayısı < 100.000 / µL
Koagülopati (INR > 1,5)

2.1.6. Septik Şok

1991 yılındaki konferansa göre ciddi sepsise bağlı hipotansiyon uygun sıvı replasmanına rağmen düzeltilemezse ve hipoperfüzyon anormallikleri veya organ disfonksiyonu eşlik ederse septik şok adını alır. İnotropik ve vazopressör ajan alan hastalar hipoperfüzyon anormallikleri veya organ disfonksiyonu gösterdikleri sırada verilen destek sayesinde hipotansif olmayabilirler; bu hastalar yine de septik şok kabul edilmelidir.

2001 yılındaki konferansta septik şok diğer sebeplerle açıklanamayan persistan arteryel hipotansiyon ile karakterize akut dolaşım kollapsı hali olarak tanımlanmıştır. 2008 yılındaki konferansta septik şok, uygun sıvı replasmanına rağmen devam eden sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanırken sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu ise septik şok, laktat artışı veya oligüri görülmesi olarak tanımlanmıştır. 2012'deki konferansta septik şok tanımı aynı kalarak uygun sıvı replasmanına rağmen devam eden sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Uygun sıvı replasmanı 30 mL/ kg kristaloid infüzyonu olarak kabul edilebilir (Bunun bir kısmı albumin eşdeğeri olabilir). Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonuenfeksiyona bağlı hipotansiyon, laktat artışı veya oligüri olarak tanımlanmıştır.

Şok, doku perfüzyonunun bozulması sonucu meydana gelen organ hasarıdır. Şok yönetimi acil olarak yapılmazsa organ hasarı geri dönüşümsüz olabilir. Septik şok vazodilatör veya distribütif bir şok şeklidir (Levy MM,2003,Dellinger RP,2012). Diğer bir deyişle sistemik vasküler dirençte belirgin bir azalmadan dolayı ortaya çıkar ve sıklıkla artmış kardiyak debi ile beraberdir. Temelde enfeksiyondan kaynaklanan septik şoku diğer şok nedenlerinden ayırmak önemlidir. Bu nedenle septik şok yönetiminde antibiyotik tedavisine hemen başlanması hastanın klinik tablosunu hemen düzelterek ve dolayısıyla doku düzeyinde meydana gelebilecek bir hasarın önüne geçecektir.

2.1.7. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS)

Akut hasta olan bir kişide müdahale edilmeden homeostazın sağlanamayacağı ilerleyici organ fonksiyon bozukluğunu ifade eder. MODS SIRS-sepsis hastalık şiddeti yelpazesinin en kötü kısmında yer alır. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılır : Primer MODS organ hasarının erken oluştuğu iyi tanımlanmış bir etkenin sonucudur ve direkt olarak etkenin kendisinden kaynaklanır(ör. rabdomyolize bağlı böbrek yetmezliği). Sekonder MODS ise etkene karşı direkt cevap olarak değil de konağın etkene karşı cevabı sonucu ortaya çıkan organ yetmezliğidir [ör. pankreatitli hastalardaki akut respiratuar distress sendromu (ARDS)].MODS'ta farklı organ fonksiyon bozuklukları için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler yoktur; ancak MODS tanısı koymak için aşağıdaki organa özgü değişkenler kullanılmakta ve YBÜ (YBÜ) mortalitesini hesaplamak için skorum sistemleri kullanılmaktadır (Marshall JC,1995) :

*PaO₂/FiO₂ oranı

*Trombosit sayısı

- *Serum bilirubini
- *Serum kreatinini (veya idrar çıkışı)
- *Glaskow koma skoru
- *Hipotansiyon

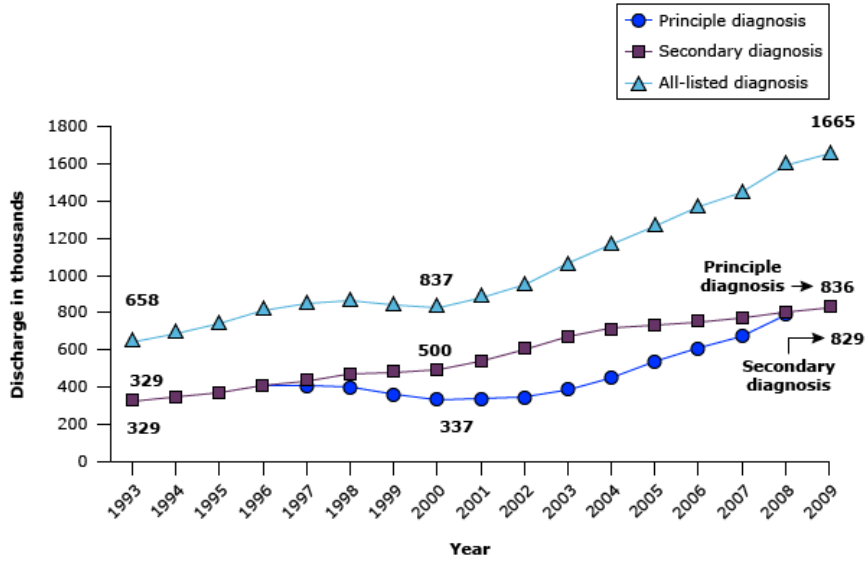
2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Yoğun bakım hastalarının en başta gelen ölüm nedenlerinden biridir. Gelişen yoğun bakım destek tedavilerine ve yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine rağmen mortalitede çok az düşüş sağlanabilmiş ve sepsis görülme sıklığı giderek artmıştır. Bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (Angus DC,2001).

2.2.1. İnsidans

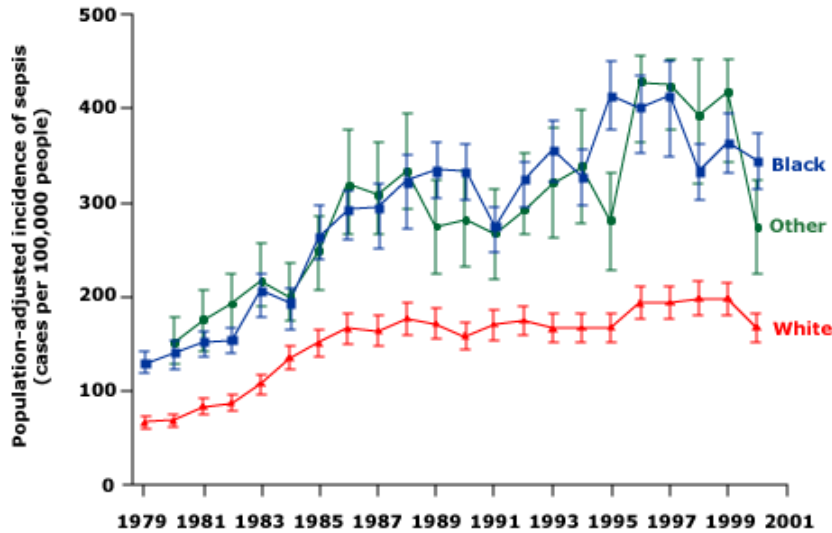
Eski 1970'lerde ABD'de her yıl 164.000 sepsis vakası ortaya çıktığı tahmin ediliyordu (Shubin H,1976, Kreger BE,1980, Martin, G.S.,2003). Güncel tahminlere göre bu sayı dramatik olarak artarak 166.500'in üzerine çıkmıştır(Şekil2.2.)(Martin GS,2003, Elixhauser A,2009). ABD'de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis olgusu izlendiği ve bunun hastaneye yatan olguların % 1,3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95 olgudur ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (Martin GS,2003).Retrospektif popülasyon bazlı bir analize göre sepsis ve septik şok oranları 1998 ile 2009 arasında yüz binde 13'ten 78'e çıkmıştır (Walkey AJ,2013). Bu trend ABD dışında da bildirilmiştir (Danai P,2005, Esper AM,2009) ve ileri yaş, immunsupresyon ve çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonların sonucu olduğu düşünülmektedir (Esper AM,2009). Diğer sebepler arasında kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması, teşhis ve tedavi amaçlı invaziv girişimlerin yaygın kullanılması sayılabilir. İngiltere'de YBÜ'lere kabul edilen hastaların %27'si ağır sepsis hastasıdır (Harrison DA,2006). Paris'te yirmi iki YBÜ'nün 1993-2000 yılları arasındaki verilerine göre septik şoklu hastalar, YBÜ başvurularının % 8,2'sini ve YBÜ mortalitesinin %60'ını oluşturmuştur (Annane D,2003).Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD'deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenebilir (Fadıl V,2009).

Sepsis insidansı farklı ırksal ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir ancak en yüksek Afrikalı ABD'li erkeklerde gibi gözükmektedir (Şekil 2.3.)(Martin, GS,2003). İnsidans ayrıca kış mevsiminde en yüksektir ve bu muhtemelen respiratuar bir kaynağın artmış olma ihtimaline bağlıdır (Danai PA,2007).ABD'de ≥ 65 yaş hastalar tüm ağır sepsis vakalarının neredeyse %60'ını oluşturmaktadır ve bu oran önümüzdeki 20 yıl boyunca artacak gibi gözükmektedir (Angus DC, 2000, Martin, GS, 2003).



Şekil 2.2. Septisemi tanılı hastane yatışlarında eğilimler (trendler) 1993-2009

ABD'de 2000-2009 arasında ana tanısı septisemi olan hastane yatışları %148 artmıştır (senelik % 10,6), sekonder tanısı septisemi olanlar ise sadece %66 artmıştır. (senelik % 5,8)(Principle diagnosis : Ana tanı, Sekonder diagnosis : Sekonder tanı, All listed diagnosis : Tüm listelenmiş tanılar, Discharge in thousands : Binlik birimlerle taburculuklar, Year : Yıl) (kaynak : <http://www.uptodate.com>)



Şekil 2.3. Populasyona göre düzeltilmiş sepsis insidansı, ırka göre, 1979 – 2000

(Noktalar senelik insidans oranını ve I çubukları standart hatayı temsil etmektedir.Cases per 100.000 people : Vakalar her yüzbin kişide, Black : Siyahi ırk, White : Beyaz ırk, Other : Diğerleri) (kaynak : <http://www.uptodate.com>)

YBÜ'ler bulunan, yatak kapasitesi fazla ve invaziv işlemlerin fazla yapıldığı hastanelerde hastane kökenli sepsis daha sık görülmektedir (Doğanay M,1998).Toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte YBÜ'de hastane kökenli sepsis insidansı %7,6-15.8 arasında bildirilmektedir (Öncü S, 2006).

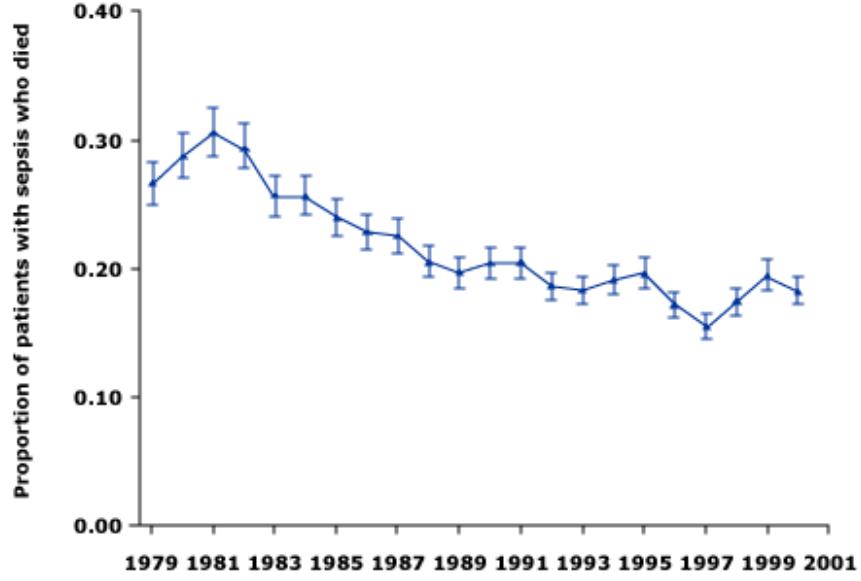
2.2.2. Hastalık şiddeti

Hastalığın ağırlık derecesigiderek artıyor gibi görünmektedir (Whittaker SA, 2013). Retrospektif bir analizde en az 1 organ fonksiyon bozukluğu olan sepsisli (ağır sepsis)hastaların oranı 10 yılda %26'dan 44'e yükselmiştir (Dombrovskiy VY, 2007, Esper A,2007). Ağır organ fonksiyon bozukluğunun en sık görünen şekilleri akut respiratuar distress sendromu, akut böbrek yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIK) olarak saptanmıştır (Rangel-Frausto MS,1995).

2.2.3. Mortalite

Sepsisin mortalite oranı yüksektir, tahmini değerler %12-50'dir (Martin, GS,2003, Padkin A, Dombrovskiy VY,2007, Pavon A,2013). Ancak mortalite oranı giderek azalıyor gibi gözükmektedir (Şekil 2.4.) (Martin GS,2003, Dombrovskiy VY, 2007, Lagu T,2012,Miller RR 3rd,2013). Mortalitedeki azalma erken sepsisin yakalanma sıklığında artışa ve sepsis tedavi kılavuzlarına uyumdaki artışa bağlı olabilir (Esper AM, 2009, Miller RR 3rd,2013, Cannon CM,2013). Mortalite oranları hastalık şiddetine göre kademeli olarak artar ; ağır sepsiste mortalite %30-50 ve septik şokta ise %50-87 arasındadeğişmektedir (Khwannimit B,2009). Başka bir çalışmada SIRS, sepsis, severe sepsis ve septik şok mortalite oranları sırasıyla % 7,16, 20 ve 46 olarak bildirilmiştir (Rangel-Frausto MS,1995).

Mortalite ile yetersizlik gelişen organ sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dört ve üzeri organ yetmezliği varlığında mortalite %80'e ulaşmaktadır (Bilevicius E,2001). En sık ölüm ilk 6 ay içinde olur ancak sepsisten kurtulan hastalarda mortalite 1 yıla kadar uzayabilir (Perl TM,1995, Nesseler N,2013). Sepsisten kurtulan hastalarda ayrıca yaşam kalitesinde kalıcı bir azalma meydana gelir(Winters BD,2010, Nesseler N,2013).



Şekil 2.4. Sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasındaki hastane içi genel ölüm oranları 1979-2000

Çalışmanın ilk 6 yılı süresince mortalite ortalama %28 ve son 6 yılı süresince %18'dir. I çubuğu standart hatayı göstermektedir.(Proportion of patients with sepsis who died : Ölen sepsisli hastaların oranı) (kaynak : <http://www.uptodate.com>)

2.3. ETYOLOJİ

Sepsise yol açan etkenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben mantarlar, virüs ve parazitler gelir (ACCP, SCCM,1992). Değişik enfeksiyöz organizmaların sepsise olan katkıları zamanla değişmiştir (Uslan DZ,2007, Klotz SA,2007, Dellinger RP,2013).ABD'de 2000 yılında yapılmış bir çalışmada, sepsis etkenlerinin dağılımı % 52,1gram-pozitif bakteriler, % 37,2 gram-negatif bakteriler, % 4,7 polimikrobiyal etkenler, % 4,6 mantarlar, %1 anaeroplur şeklindedir (Angus DC,2001). Martin ve ark. sepsiste en sık etkenlerin 1979-1987 yılları arasında gram-negatif bakteriler olduğunu 2000 yılında gram-pozitif bakterilerin sıklığının arttığını (% 52,1) saptamıştır. Fungal enfeksiyonlar 1979 yılından 2000 yılına gelindiğinde %207 oranında artış göstermiştir (Martin GS, 2003). Gram-negatif sepsis vaka sayısı azımsanamayacak kadar fazla olsa da ABD'de sepsisli hastalardan en sık izole edilen etken gram-pozitif bakterilerdir. Son 10 yılda fungal sepsis insidansı artmıştır ama bakteriyel sepsisten daha azdır (Martin GS,2003, Dellinger RP,2013).

Sepsise yol açan etken, enfeksiyonun edinildiği yere göre değişiklik gösterir. Toplumdan edinilmiş sepsiste sık karşılaşılan etkenler Streptococcus pneumoniae, s. aureus (Staphylococcus aureus) ve E.coli (Escherichia coli) 'dir. Anaerop bakteriler ve mantarlar toplumdan edinilmiş sepsiste daha az sıklıkta etkindir. Hastane kökenli

sepsiste en sık etkenler; *S. aureus*, KNS (Koagülaz negatif stafilokok)'ler, Enterokok türleri, *Pseudomonasaeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *E. colive* diğer enterik basiller, *Candida albicans* ve diğer mantarlardır (Doğanay M,2002).Hacettepe Üniversitesi YBÜ'de yapılan çalışmada sepsis olgularının % 65,9'unda gram-negatif etkenler tespit edilmiştir (Tanriover MD,2006). Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane florasında önemli değişikliklere neden olarak floradaki duyarlı bakterileri ortadan kaldırır; dirençli suşlar ön plana çıkar. Hastane florasındaki bu değişikliğin sadece antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla değil, hastanenin tipi, hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zarakolu P,2005). Odak açısından bakıldığında toplum kökenli sepsiste en sık pnömoni, pyelonefrit, kolanjit-kolesistit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, endokardit görülmektedir. Hastane kökenli sepsiste ise pnömoni, sonda veya girişimle ilişkili ürosepsis, kateter enfeksiyonları, karın içi enfeksiyon sık görülen odaklardır (Fadıl V,2009). 2006'da yayınlanan SOAP çalışması (Vincent JL,2006) sonucunda en sık enfeksiyon odağı olarak akciğer (% 68), bunu takiben karın (% 22), kan (% 20) ve idrar yolu (% 14) saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sepsisli hastaların %60'ında kültürler pozitif bulunmuştur. Gram-pozitif mikroorganizmalar hastaların % 40'ından izole edilirken bu oran gram-negatifler için% 38, mantarlar için % 17; mikst enfeksiyonlar için % 18 olarak belirlenmiştir. MRSA (Metisilin dirençli *s. aureus*) kültürlerin %14'ünden izole edilmiş, en sık gram-negatif bakteriler ise *Pseudomonas* türleri (% 14) ve *E. Coli*(% 13) olarak belirlenmiştir. Enfeksiyonların %13'üne *Candida albicans*'ın dahil olduğu düşünülmüştür. YBÜ'de sepsis tanısı alanlarda mikst enfeksiyonların insidansı YBÜ dışında sepsis tanısı alanlarınkine göre daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi vakalarında gram-pozitif enfeksiyonlar (D grubu streptokoklar) ve *E.coli* medikal vakalara göre çok sık görülmüştür (Vincent JL,2006).Konak faktörleri ile etken mikroorganizmalar arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Özellikle ampirik antibiyotik seçiminde enfeksiyon odağı, toplum ya da hastane kökenli oluşu, konak risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır (Tabak F,2002).

2.3.1. Risk Faktörleri

Sepsis gelişme riski olan populasyon fazladır. Herhangi bir anda yoğun bakım hastalarının yaklaşık %50'sinde nazokomiyal enfeksiyon vardır bu yüzden sepsis açısından yüksek risklidirler (Vincent JL,1995). Diğer risk faktörleri arasında şunlar yer alır (Dhainaut JF,1995, Sands KE,1997) :

- Bakteremi – Bakteremili hastalarda sıklıkla enfeksiyona bağlı sistemik sonuçlar gelişir. 270 kan kültürüyle yapılan bir çalışmada pozitif kan kültürlerinin %95'i sepsis, ağır sepsis veya septik şok ile beraber saptanmıştır (Jones GR,1996).
- İleri yaş (≥ 65) – Sepsis insidansı orantısız olarak yaşlı erişkin hastalarda artmıştır ve sepsis için yaş bağımsız bir mortalite belirteçidir. Dahası hastane yatışı sırasında ölen yaşlı erişkinlerin daha erken öldüğü ve hayatta kalan yaşlı erişkinlerin ise taburcu olduktan sonra özel bir bakıma veya rehabilitasyona daha sık ihtiyaç duyduğu görülmüştür (Martin GS,2006).
- İmmunsupresyon – Konak savunmasını baskılayan komorbiditeler (ör. neoplazmlar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS) ve immunsupresif ilaçların kullanımı sepsis, ağır sepsis veya septik şoklu hastalarda sıktır.
- Diyabet ve kanser –Diyabet ve bazı kanserler immun sistemi değiştirebilir ve bu sepsis gelişim riskini artırır ve nazokomiyal sepsis riskini artırır.
- Toplum kaynaklı pnömoni – Toplum kaynaklı pnömonisi olan hastaların sırasıyla yaklaşık %48 ve %5' inde ağır sepsis ve septik şok gelişir (Dremsizov T,2006).
- Genetik faktörler – Deneysel ve klinik araştırmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabildiğini doğrulamıştır. Az sayıda vakada spesifik bir enfeksiyona karşı hassasiyetin altında yatan nedenin tek gen bozuklukları olduğu gösterilmiştir ancak genetik faktörler tipik olarak genetik polimorfizmlerdir. Enfeksiyona duyarlılık ile ilgili genetik çalışmalar başlangıçta antikor üretim bozuklukları veya T hücre, fagosit, doğal katil hücreler ve kompleman yetmezliği bozuklukları üzerine odaklanmıştır. Son zamanlarda doğal bağışıklık sisteminin patojenleri tanıma mekanizmasını bozan ve bu nedenle spesifik mikroorganizma sınıflarına karşı duyarlılığı artıran genetik bozukluklar tanımlanmıştır (Netea MG,2011).

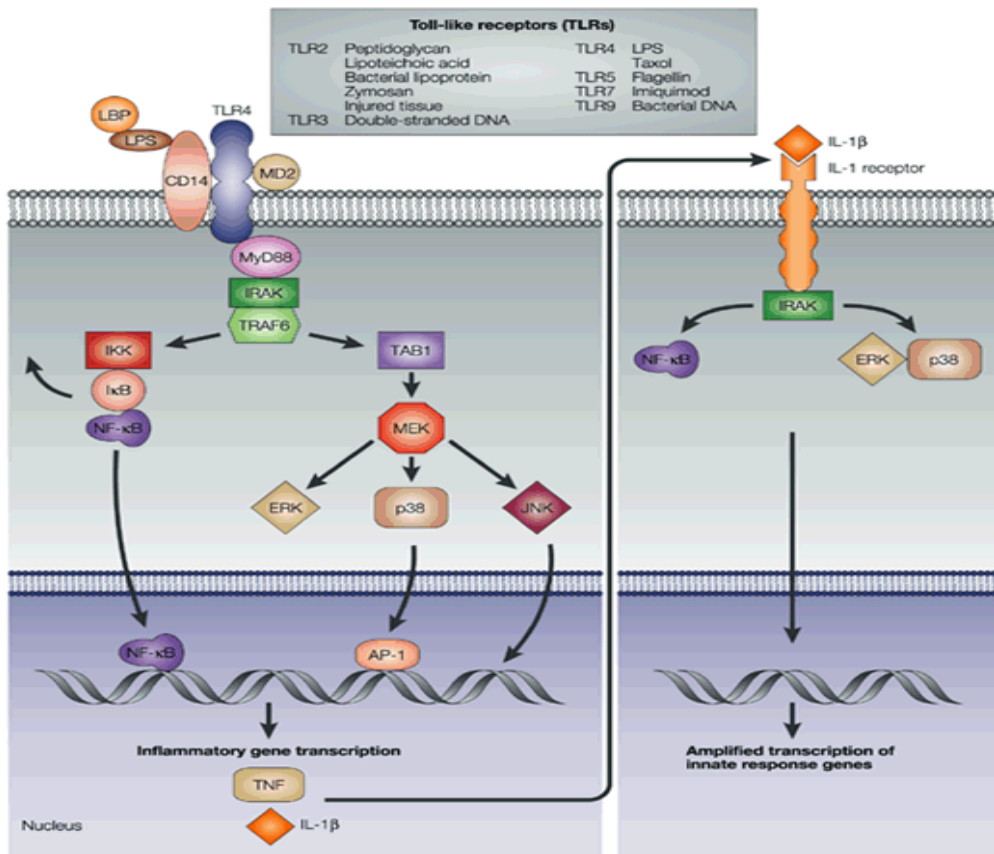
2.4. PATOFİZYOLOJİ

Konağın enfeksiyona karşı normal cevabı karmaşık bir süreçtir, konak bakteriyel invazyonun yerini belirler ve bu bölgeyi kontrol altına alırken hasarlı dokunun tamirini başlatır. Bu süreçte dolaşımdaki ve dokularda sabit olan fagositik hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar/anti-inflamatuvar mediatörlerin üretimi yer alır. Enfeksiyona karşı cevap yaygınlaşırsa ve enfeksiyon veya travma odağından uzaktaki normal dokuları da etkilerse sepsis ortaya çıkar.

2.4.1. Enfeksiyona Karşı Normal Cevap

Bir enfeksiyona karşı konak cevabı; doğal immun hücreler, özellikle makrofajlar, mikrobiyal bileşenleri tanıyıp onlara bağlandıkları zaman başlar. Bu değişik yollarla olabilir:

• Konak immun hücrelerinin yüzeylerinde bulunan kalıp tanımlayıcı reseptörler (PRR) mikroorganizmaların patojenle ilişkili moleküler kalıplarını (PAMP) tanıyıp onlara bağlanabilir (Cinel I, 2007). 3 tane PRR' ailesi vardır: Toll benzeri reseptörler (TLR) (Şekil 2.5.), nükleotid oligomerizasyon bölgesi (NOD) lösinden zengin tekrarlayan proteinler, retinoik asitle indüklenebilir gen 1 (RIG-1)-helikalara benzer. Gram-pozitif bakterilerin peptidoglikanının konak immun hücrelerdeki TLR-2'ye bağlanması, gram-negatif bakterilerin LPSlerinin konak immun hücrelerdeki TLR-4'e ve/veya LPS bağlayan proteine (CD 14 kompleksi) bağlanması bu başlığa örnek olarak verilebilir.



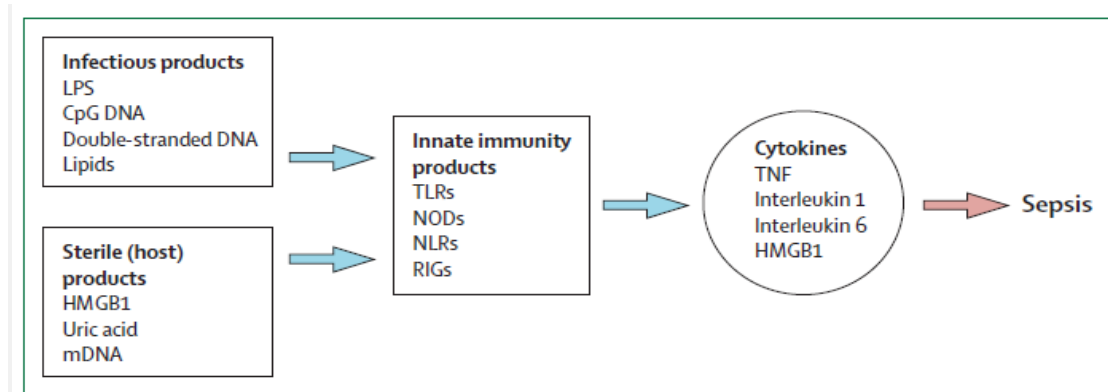
Şekil 2.5. Toll benzeri reseptörler (Marshall JC, 2003)

●Myeloid hücrede eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM-1) ve konak immun hücrelerdeki myeloid DAP12 ilişkili lektin (MDL-1) reseptörleri mikrobiyal bileşenleri tanıyıp bağlanabilir (Bouchon A,2001).

İmmun hücre yüzey reseptörlerinin mikrobiyal bileşenlere bağlanmasının çok sayıda etkisi vardır:

●TLR'lerin bağlanması sonucu sitozolik nükleer faktör-kb (NF-kb) aktivasyonu aracılığıyla bir sinyal kaskadı başlar. Aktifleşen NF-kb sitoplazmadan çekirdeğe doğru hareket eder, transkripsiyon bölgelerine bağlanır ve konak inflamatuvar cevabında rol alan büyük bir gen grubunun aktivasyonunu indükler. Bunlar arasında proinflamatuvar sitokinler (TNF alfa, IL-1), kemokinler (ICAM-1, VCAM-1) ve nitrik oksit (NO) yer alır.

●Polimorf çekirdekli lökositler (PMNL) aktifleşir ve vasküler endotele agregasyon ve marjinasyonlarını sağlayan adhezyon moleküllerini eksprese ederler.Bu durum lökositleri çekmek amacıyla adherens moleküllerini eksprese eden endotel aracılığı ile kolaylaştırılır. Bu aşamadan sonra PMNL'ler travma alanına göç etmek için bir basamak zincirinden geçerler [Yuvarlanma, Yapışma, Diyapedez (sızma), Kemotaksi] (Movat HZ,1987). Enfeksiyon bölgesindeki PMNL'ler tarafından mediatörlerin salınımı lokal inflamasyonun kardinal bulgularından sorumludur: vazodilatasyon ve hiperemiye bağlı olarak sıcaklık ve eritem ve artmış mikrovasküler geçirgenliğe bağlı proteinden zengin ödem. (Şekil 2.6.)



Şekil 2.6. Sepsis gelişimi

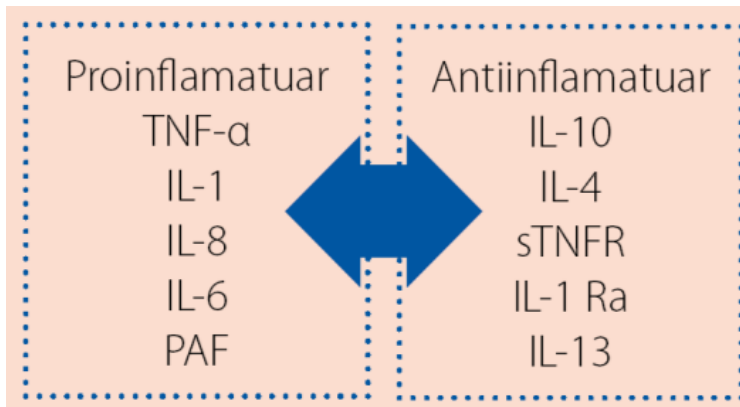
Bu süreç, bakterilerce doku invazyonu sonrası tetiklenen ve aktifleşen makrofajlarca salınan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörlerin karışımı ile iyi bir şekilde düzenlenir (Van Der Poll T,1995, Barriere SL,1995).

2.4.1.1. Proinflamatuvar Mediatörler

Önemli proinflamatuvar sitokinler arasında tümör nekroz faktör (TNF α) ve IL-1 yer alır ve bunlar önemli biyolojik etkilerde bulunur (Tablo 2.3.). TNF harici sitokinler ve mediatörler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, trombosit aktive edici faktör, interferon ve eikozanoidler) diğer mediatörlerin seviyelerini artırırken (parakrin salgı) TNF α salınımı kendi kendine devam eder (otokrin salgı). Proinflamatuvar ortam daha çok PMNL ve makrofaj üretimine yol açar (Şekil 2.7.).

2.4.1.2. Anti-inflamatuvar Mediatörler

TNF α ve IL-1 üretimini inhibe eden sitokinler anti-inflamatuvar sitokinler olarak bilinir. Bunlar mononükleer hücreler ve monosit bağımlı T yardımcı hücreleri tarafından gerçekleştirilen sitokin üretimini inhibe ederek immun sistemi baskılar. Ancak etkileri tamamen anti-inflamatuvar olmayabilir. Örneğin IL-10 ve IL-6 B hücre fonksiyonlarını (proliferasyon, immunglobulin sekresyonu) artırır ve sitotoksik T hücrelerinin gelişimini teşvik eder (Şekil 2.7.) (Szabo G,1991)



Şekil 2.7. Sepsiste sitokinler

Tablo 2.3. TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin biyolojik etkileri

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

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörler arası denge adherens, kemotaksi, işgalci bakterilerin fagositozu, bakteri öldürme ve hasarlı dokudaki artıkların fagositozu

gibi inflamatuvar süreçleri düzenler. Eğer mediatörler birbirini dengelerse ve başlangıçta enfeksiyon hasarının üstesinden gelinirse homeostaz tekrar sağlanacaktır (Bone RC,1996). Son sonuç doku tamiri ve iyileşme olacaktır.

2.4.2. Sepsis Aşamasına Geçiş

Enfeksiyona karşı oluşan cevapta yer alan proinflamatuvar mediatörlerin salınımı lokal çevrenin sınırlarını aşıp daha yaygın bir cevaba yol açıyorsa sepsis meydana gelir. Benzer bir süreç enfeksiyöz olmayan bir sebebe karşı oluşan cevapta meydana geliyorsa bu sürece SIRS denir.

Sepsis malign intravasküler inflamasyon olarak kavramsallaştırılabilir (Pinsky MR,1989):

- Maligndir çünkü kontrol edilemez, düzensizdir ve kendi kendine devam eder.
- İntravaskülerdir çünkü kan genellikle interstisyel aralıkta hücreden hücreye sınırlı iletişimlerini sağlamak ile görevli mediatörlerin yayılmasını sağlar.
- İnflamatuvardır çünkü septik cevabın tüm özellikleri normal inflamatuvar cevabın aşırı halleridir.

Genellikle lokalize kalan immun cevapların neden lokal çevre dışına yayılarak sepsise yol açtığı kesin değildir. Sebep multifaktöriyel gibi gözükmektedir ve invazyon yapan mikroorganizmaların veya toksik ürünlerinin direkt etkilerine, fazla miktarda proinflamatuvar mediatör salınımına ve kompleman aktivasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca bazı hastalar sepsis gelişimine genetik olarak yatkın olabilir.

2.4.3. Mikroorganizmaların Etkileri

Bakteri hücre duvarı bileşenleri (endotoksin, peptidoglikan, muramil dipeptid ve lipoteikoik asit) ve bakteriyel ürünler (stafilokokal enterotoksin B, toksik şok sendromu toksini, Pseudomonas ekzotoksin A ve A grubu hemolitik streptokokların M proteini) lokal enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkıda bulunabilir (Pugin J,1996). Bu durum gram-negatif bakteri hücre duvarında bulunan bir LPS olan endotoksinle ilgili aşağıdaki gözlemlerle desteklenmiştir:

- Endotoksin septik hastaların kanında tespit edilmiştir.
- Artmış plazma endotoksin düzeyleri şok ve MODS ile ilişkilidir.
- Endotoksin insanlara infüze edildiğinde kompleman aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler gibi sepsis özelliklerinin çoğunun ortaya çıkmasına neden olur (Suffredini AF,1989, Tapper H,2000). Bu etkiler mikrovasküler tromboza ve bradikinin gibi vazoaaktif ürünlerin üretimine yol açabilir.

2.4.4. Proinflamatuvar Mediatörlerin Fazlalığı

Sepsisli hastalarda salınan fazla miktarlardaki proinflamatuvar sitokinler kan dolaşımına katılarak lokal enfeksiyonun sepsise gidişine katkıda bulunabilir. Bu sitokinler arasında plazma değerleri erken pik yapan ve sonunda saptanamayan düzeylere düşen TNF α ve IL-1 yer alır. Her ikisi de ateş, hipotansiyon, lökositoz, diğer proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve eş zamanlı koagülasyon ve fibrinolitik aktivasyonuna neden olabilir (Tablo 2.3.).TNF α 'nın sepsiste önemli bir rolü olduğunu gösteren kanıtlar güçlüdür. Bu kanıtlar arasında şunlar yer alır:

-Kandaki TNF α düzeyleri septik şoklu hastalarda non-septik şoklulara göre daha yüksektir (Pinsky MR,1993).

-TNF α infüzyonu septik şoktakilere benzer belirtilere yol açar (Tracey KJ,1986).

-Anti-TNF α antikorumları hayvanları endotoksinle ölümcül seyreden mücadeleden korumaktadır (Beutler B,1985).

-Sepsiste yüksek TNF α düzeyleri, endotoksinin LPS bağlayıcı proteine bağlanmasına ve takiben makrofajlardaki CD14'e taşınması sonucu uyarılan TNF α salınımına kısmen bağlıdır (Lamping N,1998).

2.4.5. Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sistemi organizmanın patojenlerden temizlenmesine yardımcı olan bir protein kaskadıdır (Walport MJ,2001). Kompleman sistemi aktivasyonunun sepsiste önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. En dikkat çekici kanıt hayvan modellerinde kompleman kaskadının inhibisyonu sonucu inflamasyonun azalması ve mortalitenin azalmasıdır:

- Kemirgenlerdeki sepsis modelinde bir kompleman parçası 5a reseptörü (C5aR) antagonisti mortalite, inflamasyon ve vasküler geçirgenliği azaltmıştır (Huber-Lang MS,2002, Riedemann NC,2002). Aksine C5a üretiminin ve C5aR ekspresyonunun artması nötrofil trafiğini artırmıştır (Furebring M,2002, Younkin EM,2002).
- Değişik hayvanlardaki sepsis modellerinde (fare ve sıçanlara LPS enjeksiyonu, köpek ve şebeklere E.coli infüzyonu ve farelerdeçekal ligasyon ve delme), bir kompleman parçası 1 (C1) inhibitörü mortalite, inflamasyon ve vasküler geçirgenliği azaltmıştır (Jansen PM,1998, Liu D,2007).

2.4.6. Genetik Yatkınlık

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) en sık görülen genetik varyasyondur. SNP'ler tek bir bazın stabilyer değişikliğidir ve en az bir populusyonda %1'den sık görülür. Promotorlar ve genler arası bölgeleri de içeren genom içerisinde dağınık yerleşmiştir. İnsan genomunda sık görülen SNP'lerin toplam sayısının 10 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. SNP'ler genetik işaretler olarak kullanılır.

Çeşitli SNP'ler enfeksiyona ve kötü sonuçlara yatkınlıkla ilişkilidir. Bu SNP'ler arasında sitokinler (mesela TNF, lenfotoksin alfa, IL 10, IL 18, IL 1reseptör antagonisti, IL 6 ve interferon gama) , hücre yüzey reseptörleri (mesala CD14, MD2, toll benzeri reseptörler 2 and 4, and Fc-gama reseptörleri 2 and 3), lipopolisakkarit (LPS) ligandları (LPSbağlayıcı protein, bakteriyel geçirgenlik artırıcı protein), mannoz bağlayıcı lektin, ısı şok proteini 70, anjiotensin 1 dönüştürücü enzim (ACE) , plazminojen aktivatör inhibitör ve kaspaz 12'yi kodlayan genlere ait SNP'ler bulunur (Frantz S,2007).

2.4.7. Sepsisin Sistemik Etkileri

İmmun cevap yaygınlaştığı zaman geniş çapta hücre hasarı olabilir; hücre hasarı da organ fonksiyon bozukluğuna zemin hazırlar. Hücre hasarının tam mekanizması anlaşılammıştır ama varlığı tartışılmaz çünkü otopsi raporlarında geniş çapta endotelial ve parankimal hücre hasarı gösterilmiştir. Hücre hasarını açıklamaya yönelik mekanizmalar arasında doku iskemisi(oksijen ihtiyacına nazaran yetersiz miktarda oksijen olması), sitopatik hasar (proinflamatuvar mediatörler ve/veya inflamasyona ait diğer ürünlerin yol açtığı direkt hücre hasarı) ve apoptoz (programlı hücre ölümü) hızının değişmesi yer alır.

2.4.7.1. Doku İskemisi

Değişen doku oksijen ihtiyacına göre oksijen kullanılabilirliğini ayarlayan metabolik otoregülasyonda meydana gelen belirgin düzensizlik sepsisin tipik özelliğidir. Ayrıca kapiller ve endotelial lezyonlar sepsis sırasında sıklıkla gelişir. Bu lezyonlar doku oksijen değişimi için gerekli olan yüzey alanını azaltarak doku oksijenizasyonunu bozar ve doku iskemisi ve hücre hasarına neden olur.

***Kapiller Lezyonlar**

Sepsiste her ikisi de aktive olan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki dengesizlikler sonucu olabilir.

***Endotelial Lezyonlar**

Bu lezyonlar endotelial hücreler ve aktive PMNL'ler arasındaki etkileşimler sonucu olabilir. Reseptör aracılı nötrofil - endotel hücresi yapışmasındaki artış reaktif oksijen radikalleri, litik enzimler ve vazoaaktif maddelerin (NO, endotelin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve trombosit aktive edici faktör) hücre dışı ortama salınımını uyarır, bu da endotel hücrelerine zarar verebilir. LPS ayrıca kısmen NOS, RhoA ve NF- κ B aktivasyonu aracılığıyla hücre iskeletinin bozulmasını ve mikrovasküler endotel bariyer bütünlüğünü uyarır (McGown CC,2011).

Sepsiste doku iskemisine katkıda bulunan diğer bir faktör ise eritrositlerin sistemik mikrodolaşımda şekil değiştirebilme yeteneklerini kaybetmeleridir (Piagnerelli M,2003, Kirschenbaum LA,2000). Sepsiste rijid eritrositler mikrodolaşımda gezinmede zorluk çeker ve bu da kapiller kan akışında aşırı bir heterojeniteye ve doku oksijen akışında azalmaya neden olur.

2.4.7.2. Sitopatik Hasar

Proinflamatuvar mediatörler ve/veya diğer inflamasyon ürünleri çeşitli mekanizmalarla sepsise bağlı mitokondriyal disfonksiyona (bozulmuş mitokondriyal elektron transportu) neden olabilir. Bu mekanizmalar arasında respiratuvar enzim komplekslerinin direkt inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA kırılması yer alır (Harrois A,2009). Mitokondriyal hasar sitotoksositeye yol açar. Bu inancı destekleyen çeşitli kanıtlar vardır:

- Hücre kültürü deneylerinde endotoksin, TNF α , ve NO'nun mitokondriyal iç zar ve matriks proteinlerinde yıkım ve/veya fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve bunu takiben mitokondriyal üstün yapılanmanın dejenerasyonunun meydana geldiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler sonrasında birkaç saat içinde diğer hücrel organellerde ölçülebilir değişiklikler meydana gelir (Crouser ED,2002). Son netice mitokondriyal elektron taşınmasında fonksiyonel bozulma, düzensiz enerji metabolizması ve sitotoksitedir.
- Çeşitli hayvan modelleri kullanılan çalışmalarda sepsis sırasında organlarda normal veya normalin üstünde oksijen basıncı olduğu bulunmuştur ve bu da mitokondriyal düzeyde bozulmuş oksijen dağılımını düşündürmektedir. Örnek olarak, resüsite edilmiş endotoksemik domuzlarla yapılan bir çalışmada ileal mukozada normalin üstünde oksijen basıncına rastlanmıştır (VanderMeer TJ,1995), endotoksemik sıçanlarla yapılan diğer bir çalışmada ise mesane epitelinde artmış oksijen basıncı saptanmıştır (Rosser DM,1996).

Septik şokta mitokondriyal disfonksiyonun klinikle ilişkisi bir çalışma tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 28 kritik septik hastaya YBÜ'ye kabul edilişlerinden sonraki 24 saat içinde iskelet kası biyopsisi yapılmıştır (Brealey D,2002). İskelet kası ATP konsantrasyonları (mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun bir işareti) ölen 12 hastada yaşayan 16 hastaya göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca aşırı NO üretimi ve antioksidanların tükenmesi ile klinik sonuçların şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Bu yüzden sepsiste hücre hasarı ve ölümlü oksijen varlığında bile oksijeni kullanamama durumu olan sitopatik (veya histotoksik) anoksi ile açıklanabilir.

Mitokondriler biyogenez denen bir süreç ile tamir edilebilir veya yenilenebilir. Mitokondriyal biyogenez organ disfonksiyonu ve sepsisin iyileşmesini hızlandırabilen önemli bir terapötik hedef olabilir (Haden DW,2007).

2.4.7.3. Apoptoz

Programlı hücre ölümü olarak da adlandırılır. Hücre ölümüne yol açan bir takım düzenli fizyolojik ve morfolojik hücrel değişikliklerdir. Normalde yaşlı ve disfonksiyonel hücrelerin yok edilmesi ve enfeksiyon düzeldikten sonra inflamasyonun yok edilmesi için gerekli asıl mekanizmadır.

Sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinler aktive makrofaj ve nötrofillerde apoptozu geciktirebilir dolayısıyla inflamatuvar cevap ve bu cevabın süresi artar ve çoklu

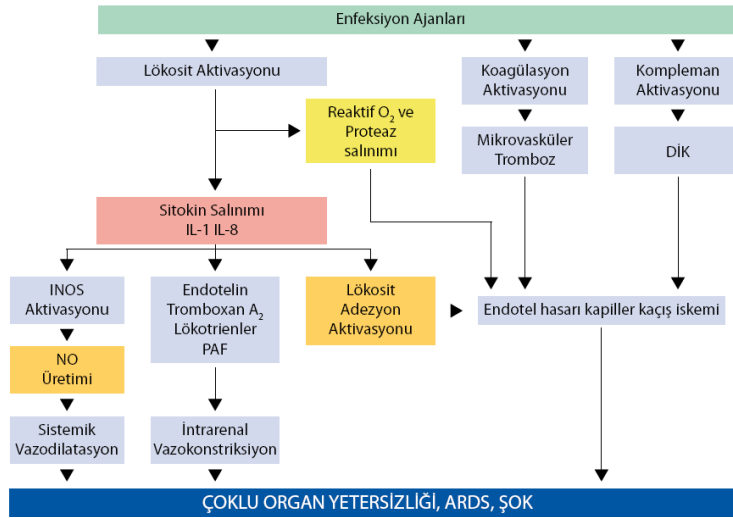
organ yetmezliği gelişimi başlar. Sepsis ayrıca geniş çapta lenfosit ve dendritik hücre apoptozunu da uyarır ve bu durum immun cevap etkinliğinde değişmeye dolayısıyla mikroorganizmaların vücuttan temizlenmesinde azalmaya neden olur. İnsan ve hayvan sepsislerine ait otopsilerde lenfositlerin apoptozu gözlenmiştir. Lenfosit apoptozunun derecesi ile septik sendromun şiddeti ve immunsupresyon derecesi ile korelidir. Apoptoz ayrıca parankim, endotel ve epitelyum hücrelerinde de gözlenmiştir. Apoptoz inhibisyonunun hayvanı organ disfonksiyonu ve lmdem koruduğu çok sayıda deneysel çalışmada gösterilmiştir (Marshall JC,1997, Coopersmith CM,2002).

2.4.7.4. İmmunsupresyon

Sepsise ait aşırı inflamasyon sonrasında immunsupresyon ortaya çıkabildiği klinik gözlemler ve hayvan çalışmalarında belirtilmiştir (Schefold JC,2008, Adib-Conquy M,2009). Bu hipotezi destekleyen kanıtlar arasında gözlemsel bir çalışmada aktif ağır sepsisten ölen 40 hastanın dalak ve akciğerleri çıkarılmış ve 29 kontrol grubu hastasının dalakları ve 30 kontrol grubu hastasının akciğerleriyle karşılaştırılmıştır (Boomer JS,2011). Medyan sepsis süresi 4 gündür. Anti-CD3 ve anti-CD28 veya LPS ile stimülasyonu takiben ağır sepsisli hastaların splenositlerinden proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, INF gama, IL-6, IL-10) salınımı genel olarak kontrol grubundakilerinden % 10 daha düşük saptanmıştır. Ek olarak ağır sepsisli hastaların dalak ve akciğer hücreleri kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında bu hücrelerde inhibitör reseptör ve ligand ekspresyonunun ve supresör hücre poplasyonbymesinin arttığı ortaya konmuştur. Proinflamatuvar sitokin salgılanamaması ve buna inhibitör reseptör ve ligand ekspresyonunun artmasının eşlik etmesi klinik olarak ilişkili immunsupresyon olduğunu gösterir.

2.4.8. Sepsisin Organlara Etkileri

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvarmediatr salınımının eşlik ettiği yukarıda tarif edilen hücresel hasar sıklıkla organ disfonksiyonuna ilerler (şekil 2.8.). Sepsisin sonuçlarından hiçbir organ sistemi korunamaz, aşağıda yer alanlar olaya en sık dahil olan organ sistemleridir. Çoklu organ disfonksiyonu siktir.



Şekil 2.8. Çoklu organ yetmezliği

2.4.8.1. Dolaşım

Sepsisteki dolaşım bozukluğunun en ağır örneği yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Bu durum olasılıkla, uygun oranda vazodilatasyonu uyararak doku oksijen ihtiyacına göre oksijen imkanı sağlayan metabolik otheregölasyonun sağlanması için salınan vazoaaktif mediatörlerin istenmeyen bir etkisidir. Mediatörler arasında vazodilatatör olan ve endotel hücreleri tarafından üretilen prostosiklin ve NO yer alır. NO'nun septik şoktaki vazodilatasyonda merkezi bir rol üstlendiğine inanılır, çünkü vasküler endotel ve düz kasın endotoksin inkübasyonu ile beraber NO sentez indüklenebilir (Parrat JR,1995, Vincent JL,2000). NO sistemik dolaşıma ulaştığı zaman santral, bölgesel ve mikrobölgesel düzeylerdeki tüm dolaşımda metabolik otheregölasyonu baskılar. Ek olarak NO santral sinir sistemindeki otonomik kontrolü düzenleyen bölgelerde bir hasarı tetikleyebilir (Sharshar T,2003). Sepsisteki vazodilatasyonun sürekliliğine katkıda bulunabilecek diğer bir faktör ise kompensatuar antidiüretik hormon (ADH) salınımının bozulmasıdır. Bu hipotez septik şoklu hastalardakardiyojenik şoklu hastalarla benzer sistemik kan basınçlarına sahip olmalarına rağmen plazma vazopressin değerlerinin septik şoklularda kardiyojenik şoklulara göre düşük olduğu bir çalışma ile desteklenmiştir (3,1'e karşı 22,7 pg/mL) (Landry DW,1997). Vazopressinin hemodinamik değerleri düzelttiği ve diğer vazopressörlerin kesilmesini sağladığının gösterildiği çok sayıda küçük çalışma ile de desteklenmiştir (Patel BM,2002). Sepsis sırasındaki hipotansiyonun tek sebebi vazodilatasyon değildir. Hipotansiyon intravasküler sıvının redistribüsyonuna bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu durum hem artmış endotel geçirgenliğine hem de arter vasküler tonusunun azalması sonucu oluşan kapiller basınç artışına bağlıdır.

Sepsisin dolaşım üzerindeki bu yaygın etkilerine ek olarak lokalize etkiler de bulunur:

- Santral dolaşımında (yani kalp ve büyük damarlar), myokard baskılayıcı maddelerin salınımına bağlı olarak sistolik ve diyastolik ventrikül performansının azalması sepsisin erken dönem bulgusudur (Price S,1999, Hoffmann JN,1999). Bu duruma rağmen, sistemik vazodilatasyon varlığında kan basıncını korumak için gerekli olan kardiyak debiyi artırmak amacıyla ventrikül fonksiyonu Frank Starling mekanizmasını kullanabilir. Zeminde kalp hastalığı bulunan ve yaşlı hastalar sıklıkla kardiyak debilerini uygun bir şekilde artıramazlar.

- Bölgesel dolaşımında (mesela organlara giden ve içinde bulunan küçük damarlar), vasküler cevapta azalma (uygun şekilde kasılmama) sistemik kan akımının organ sistemleri arasında uygun dağıtılamamasına yol açar. Örnek olarak, sepsiste ana organlara (kalp ve beyin) oksijen taşınması azaldığı zaman splanknik organlardan kan bu organlara yönlendirilir (Fink MP,1989).

- Kapiller dolaşım belki de sepsisteki en önemli hedefdir. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında azalma olur ve bu da oksijenden azami derecede faydalanmayı zorlaştırır (Astiz ME,1995, Neviere R ,1996). Yansıtma spektrofotometresi ve ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme gibi teknikler, sublingual ve gastrik mikro damar düzeninin in vivo görüntülenmesini sağlamıştır (Temmesfeld-Wollbrück B,1998, De Backer D,2002). Normal kontrol grubuna veya sepsis olmayan yoğun bakım hastalarına kıyasla ağır sepsisli hastalarda kapiller dansite azalmıştır (De Backer D,2002). Bunun sebebi doku ödemi nedeniyle kapillerlerin dıştan kompresyonu, endotelin şişmesi ve/veya kapiller lümenin lökositler veya sepsiste normal şekil değiştirme özelliğini kaybetmiş eritrositlerle dolması olabilir.

- Endotel seviyesinde sepsis endotel hücrelerinde fenotipik değişiklikleri uyarır. Endotel hücreleri ve bakteri duvarı bileşenleri arasındaki direkt veya indirekt etkileşimlere bağlı olur. Bu fenotipik değişiklikler endotel disfonksiyonuna neden olabilir ve bu durum koagülasyon anormallikleri, lökosit azalması, eritrosit şekil değiştirme yeteneğinde azalma, adhezyon moleküllerinde upregülasyon, trombosit ve lökositlerin adherensi ve glikokaliks yapısının bozulmasıyla ilişkilidir (Aird WC ,2003). Yaygın endotel aktivasyonu geniş çapta ve proteinden zengin doku ödeme

yol açar. Sepsise bağlı intravasküler inflamasyonun zararlı etkilerinde dolaşımdaki ve vasküler hücrelerden gelen mikropartiküller de rol alır (De Backer D,2009).

2.4.8.2. Akciğer

Sepsis sırasında pulmoner damar yapısındaki endotel hasarı kapiller kan akımını bozar ve mikrovasküler geçirgenliği artırır, bu durum da interstisyel ve alveoler pulmoner ödemle sonuçlanır (Luce JM,1987, Ghosh S,1993). Akciğer kapiller dolaşımında nötrofillerin sıkışması alveolokapiller zar hasarını başlatır ve/veya artırır. Sonuçta pulmoner ödem oluşur ve ventilasyon perfüzyon eşitsizliği oluşarak hipoksemi meydana gelir. Böyle bir akciğer hasarı sepsiste ön plana çıkar ve akciğerin büyük mikrovasküler yüzey alanını yansıtır. Akut respiratuar distress sendromu da bu etkilerin klinik bir yansımasıdır.

2.4.8.3. Gastrointestinal Yol

Sepsisteki tipik dolaşımsal anormallikler bağırsağın normal bariyer görevini baskılayabilir ve bunun sonucunda sistemik dolaşıma bakteri ve endotoksin translokasyonu (olasılıkla portal venden ziyade lenfatikler yoluyla) meydana gelebilir. Bu da septik cevabın artmasına yol açar (Luce JM,1987, Upperman JS,1998). Bu durum sepsis hayvan modelleriyle ve prospektif bir kohort çalışması ile desteklenmiştir. Bu çalışmada artmış intestinal geçirgenliğin (oral verilen laktuloz ve mannozun idrarla atılımından belirlenmiştir) MODS gelişiminin habercisi olduğu bulunmuştur (Doig CJ,1998).

2.4.8.4. Karaciğer

Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerinin temizlenmesinde karaciğerin retiküloendotelial sistemi savunmanın ilk basamağıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu enterik kaynaklı endotoksin ve bakteri ürünlerinin temizlenmesini engelleyebilir. Uygun lokal sitokin cevabı engellenir ve potansiyel zararlı bu ürünler sistemik dolaşıma direkt olarak yayılır (Luce JM,1987, Ghosh S,1993).

2.4.8.5. Böbrek

Sepsise sıklıkla akut böbrek yetmezliği eşlik eder. Sepsis ve endotoksemisinin hangi mekanizmalarla akut böbrek yetmezliğine yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Hipoperfüzyona ve/veya hipoksemiye bağlı akut tübüler nekroz mekanizmalardan

biridir(Luce JM,1987, Ghosh S,1993). Ancak sistemik hipotansiyon, direkt renal vazokonstriksiyon, sitokinlerin (mesela TNF) salınımı ve endotoksin ve FMLP (bakteri hücre duvarlarında bulunan 3 aminoasitli kemotaktik bir peptid) ile nötrofil aktivasyonu da renal hasara katkıda bulunabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsis hastalarında ölüm ihtimali artar. Bunun neden olduğu tam bilinmemektedir. Hemodiyaliz gerekli olduğunda lökosit diyaliz membranı etkileşimleri sonucu proinflamatuvar mediatörlerin salınımı nedenlerden biri olabilir. Biyouyumlu membranların kullanımı bu etkileşimleri önleyerek renal fonksiyonun düzelmesini hızlandırabilir ve sağkalımı artırabilir (Hakim RM,1994).

Yoğun bakım hastalarında renal replasman tedavi modellerinden biri olan hemofiltrasyonun, sepsise bağlı akut böbrek yetmezliği patogenezinde rol oynayabildiği düşünülen nefrojenik toksinleri kandan uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan ilk çalışmalara göre sepsisteki akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde yüksek hacimli hemofiltrasyon (YHHF) geleneksel diyalize (hemodiyaliz, peritoneal diyaliz, devamlı böbrek replasman tedavisi) göre daha faydalı bulunmuştur. Ancak prospektif çok merkezli randomize çalışmalara göre septik şoklu yoğun bakım hastaları için diğer renal replasman tedavi çeşitleri yerine YHHF'nin rutin kullanımı için yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (Joannes-Boyau O,2013, Borthwick EM,2013).

2.4.8.6. Sinir Sistemi

Septik hastalarda sıklıkla diğer organ yetmezliklerinden önce santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları oluşur. En sık SSS komplikasyonu bilinç değişikliğidir (ensefalopati). Ensefalopatinin patogenezi iyi tanımlanmamıştır. Bir çalışmada beyin mikroabselerinin insidansı yüksek bulunmuştur ancak gözlenen patolojinin heterojenitesinden dolayı asıl mekanizma olarak hematojen enfeksiyonun anlamlılığı kesin değildir.

SSS disfonksiyonu metabolizmadaki değişikliklere ve inflamatuvar mediatörlere bağlı hücre sinyal sistemindeki değişikliklere bağlanmıştır. Kan beyin bariyerinin disfonksiyonu da olasılıkla olaya katkıda bulunur; lökosit infiltrasyonu, toksik mediatörlere maruziyet ve sitokinlerin bariyerden aktif taşınması artar (Iacobone E,2009). Mitokondriyal disfonksiyon ve mikrovasküler yetersizlik fonksiyonel SSS değişikliklerinden önce başlar, uyarılmış somatosensör potansiyeller aracılığıyla ölçülmüştür (Rosengarten B,2007).

Sepsisin bu nörolojik sonuçlarına ek olarak parasempatik sinir sisteminin sepsisteki sistemik inflamasyonun bir mediatörü olabileceği konusunda artan bir farkındalık vardır. Bu durum değişik hayvan modellerindeki çok sayıda inceleme ile desteklenmiştir. Sepsiste afferent vagus sinir stimülasyonu CRH, ACTH ve kortizol salınımını artırır; kortizol artışı subdiyafragmatik vagotomi ile baskılanabilir (Gaykema RP,1995, Fleshner M,1998). Parasempatik tonus termoregülasyonu etkiler zira deneysel vagotomi IL-1'e hipertermik cevabı azaltır (Romanovsky AA,1997, Fleshner M,1998). Efferent parasempatik aktivitenin, asetilkolin ile düzenlenir, sitokin profili üzerinde anti-inflamatuar bir etkisi vardır ziraTNF, IL-1, IL-6, IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu in vitro azaltmıştır (Borovikova LV,2000). Eksternal vagal stimülasyon vagotomi sonrası şoku önler. HMGB-1 nükleer nonhiston kormatin bağlayıcı bir proteindir. Hücrel ölümün son aşamalarında salgılanır ve dendritik hücrelerdeki TLR4'e bağlanarak dendritik hücredeki fagositik kargonun işlenmesini hızlandırır ve dendritik hücreler tarafından T hücrelerine antijen sunumunu kolaylaştırır. Bir nörotransmitter olan asetilkolin, nikotinik bir asetilkolin reseptörü aracılığıyla insan makrofajlarından HMGB1 salınımını inhibe eder. Dolayısıyla asetilkolin reseptör agonistleri sepsise karşı patolojik cevabı azaltır (Wang H,2004, Gentile LF,2014).Sepsiste ayrıca periferik nöropati gibi gecikmiş nörolojik komplikasyonlar da olabilir.

2.4.9. Sepsisteki Yeni İnflamatuar Mediatörler

Sepsiste en çok araştırılmış sitokinler TNF-a ve IL-1'dir, her ikisi de hedef hücreleri aktive etme ve daha fazla inflamatuvar mediatör üretimini uyarma yeteneğine sahiptir (Van der Poll T,2008).Septik konak cevabını düzenlemede önemi bilinen diğer sitokinler arasında IL-6, hem inflamatuvar hem anti-inflamatuar, IL-8,IL-12, INF-g, G-CSF ve anti-inflamatuar sitokin IL-10'dur (Van der Poll T,2008).Başlıca Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17 orijinal bir proinflamatuvar sitokindir, sepsis patogenezinde diğer IL-1b, IL-6 ve TNF a'nın üretimini tetikleyerek ve lenfositler ve fagositler arasında çapraz etkileşim yaparak proinflamatuvar cevaplara aracılık etme kapasitesi ile dahil olur (Cua DJ,2010). Deneysel sepsiste artmış IL-17A değerlerinin yan etkileri saptanmıştır: Çekal ligasyon ve delme ile oluşturulan bir fare sepsis modelindeIL-17A blokajının bakteremi ve sistemik proinflamatuvar sitokinlerde azalma ile sağkalımda artma gözlenmiştir (Flierl MA,2008).

Septik inflamatuvar cevaba dahil olan bir başka sitokin isemakrofaj göç inhibitör faktörüdür (MIF). MIF immun cevapları TLR4 düzenlenmesi aracılığıyla gerçekleştirir. MIF olmayan farelerde direkt TLR4 ekspresyonunda azalmanın sonucu olarak LPS mücadelesinde cevap kusurlu olmuştur (Roger T,2001). Nötralizan anti-MIF antikorlarıyla MIF aktivitesinin inhibisyonu fareleri septik şoktan korumuştur (Calandra T,2000). Plazma MIF değerleriseptik hastalarda yüksektir ve erken ölümle ilişkilidir (Emonts M,2007, Wiersinga WJ,2010). Ancak, enfeksiyöz hastalıklarda anti MIF stratejiler uygulanırken hastaları yan etkilerden korumak için özen gösterilmesi şartıyla fazla MIF ekspresyonu ile ilişkili polimorfizmlerin pnömosepsisli hastalarda faydası olabilir (Yende S, 2009).

Sepsiste yükselen proinflamatuvar sitokin HMGB-1, geç sepsis mediatörü olarak rol oynadığı ve bu yüzden ilgi çekici bir terapötik hedef olduğu için dikkatleri üzerine toplamıştır (Yende S, 2009, Andersson U,2011). İleri glikasyon son ürünleri için reseptörleri (RAGE) üzerindenHMGB-1; TLR2 ve TLR4 ile etkileşir. Bu durum HMGB-1'in LPS ile başlatılanlara benzer inflamatuvar cevaplar oluşturma yeteneğine bir açıklama getirebilir (Park JS,2004). Farelerin HMGB-1'e karşı antikorlar ile tedavi edilmesi endotoksin öldürücülüğünü azaltır (Wang H,1999). Beraber ele alındığında bakteriyel enfeksiyonun proinflamatuvar sitokinlerin tüm yelpazesinin aktivasyonuna yol açtığı şu an iyi saptanmıştır. Bu mediatörler ve anti-inflamatuvar sitokinler veya çözünebilir inhibitörler arasındaki denge sonuç olarak sitokin ağına ait net proinflamatuvar aktiviteyi belirler.

Geleneksel Çin tıbbında kullanılan *Scutellaria baicalensis* adlı bitkiden elde edilen baicalinin hem makrofajların viabilitesini hem de hücrelerin LPS ile indüklenen HMGB1, TNF α , IL-6 ve IL-1 beta salınımını azalttığı in vitro deneylerde gösterilmiştir. Baicalin septik farelerde in vivo sağkalımı artırmış ve doku iyileşmesini hızlandırmıştır. (Wang H,2014).

2.5. TANI, KLİNİK VE LABORATUVAR BELİRTİ VE BULGULAR

2.5.1 Tanı

Enfeksiyon için hiçbir biyobelirteç tamamen spesifik değildir çünkü vücudun enfeksiyona karşı cevabı çok spesifik değildir. Hepsinden ötesi sepsis zaten kendi inflamatuvar bir belirteçtir. Bu yüzden “Bu hasta enfekte midir?” sorusunu cevaplayacak

kusursuz bir belirteç asla olmayacaktır. Gelecekte biyobelirteç panelleri tanıda yardımcı olmak ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılacak gibi gözükmetedir.

Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi ayrıntılı öykü ve fizik muayene önem taşır. Fizik muayenede enfeksiyon odağına ait bulgular saptanabilir; yakın dönemde geçirilmiş cerrahiler, hasta üzerinde takılı olan yapay cihazlar (port kateteri, protez, kalp pili vs) sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Tüm pansumanlar açılıp yara yerleri dikkatlice kontrol edilmelidir. İmmobil hastalarda bası yerleri mutlaka dikkatlice muayene edilmelidir. Göz dibi bakısında kandida endoftalmiti yakalanabilir. Fakat tüm detaylı incelemelere rağmen enfeksiyon odağı saptanamayabilir.

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşulurken günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıt gerekli değildir (Matot I, 2001). Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyondan mikrobiyolojik kanıtı ulaşılamamaktadır. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir.

Çok farklı klinik tabloları olması ve sepsise ait klasik belirtilerin çok sayıda başka durumda da görülmesinden ve mikrobiyolojik kültürlerin sıklıkla negatif olmasından dolayı sepsis tanısı çoğu zaman atlanır (Tablo 2.4.). Bu nedenle ve sepsisin sık, ölümcül ve tedavi edilebilir bir durum olmasından dolayı yukarıda sayılan klinik ve laboratuvar bulgularının birinin dahi varlığı bizi sepsisten kuşkulandırmalıdır. Tanıdaki gecikme uygun tedavinin başlanmasını engeller. Unutulmamalıdır ki sepsiste erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır.

Tablo 2.4. Sepsise benzer klinik tablo oluşturan enfeksiyon dışı durumlar

Klinik olarak sepsise benzer durumlar	Hemodinamik olarak sepsise benzer durumlar
Hemoraji	Akut pankreatit
Pulmoner emboli	Spinal kord hasarı
Miyokard enfaktüsü	Anafilaksi
Pankreatit	Adrenal yetmezlik
Diyabetik ketoasidoz (abdominal kriz)	
SLE'nin abdominal kriz ile alevlenmesi	
Ventriküler psödoanevrizma	
Masif aspirasyon/atelektazi	
Sistemik vaskülit	

2.5.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Sepsisin klinik tabloları nonspesifiktir ve ilk başvuruda kişiye özgü klinik varyasyonlar vardır. Ayrıca belirtilerin ortaya çıktığı hastalık derecesi de hastadan hastaya değişir. Bu farklılıklar sepsis evresine, enfeksiyon odağına, mikrobiyolojik etkene ve kişisel faktörlerden (yaş, altta yatan hastalık ve immünsüpresyon varlığı gibi) dolayı ortaya çıkar. Sepsis çok ani ve gürültülü veya sinsi bir şekilde ortaya çıkabilir. Örneğin *S.aureus* akut endokarditi ve sepsisi çok gürültülü seyrederken, *S.epidermidis* yapay kapak endokarditi veya ortopedik protez enfeksiyonuna bağlı gelişen sepsis çok daha yavaş seyirli olabilir. Benzer şekilde yaşlı ve/veya immünsüpresif hastaların sepsislerinin de silik seyirli ve gözden kaçıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Organ fonksiyon bozukluğu gelişmemiş sepsiste altta yatan hastalığa, primer enfeksiyon odağına ve sistemik inflamasyona bağlı belirti ve bulgular klinik tabloya hakimdir. Sistemik enflamasyon bulguları zaten SIRS tanı kriterleri olarak kullanılmakta olup yukarıda bahsedilmiştir. Hastalar genellikle ateş veya hipotermi ile başvurur, bunların ikisinin de görülmeyebileceği, ateşin normal sınırlarda izlenebileceği unutulmamalıdır (Yorgancı K, 2005). Normal vücut sıcaklığı yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve ağır immünsüpresiflerde gözlenebilir. Ateş ile beraber titremede gözlenebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Klinikte SIRS bulguları önemli olmasına rağmen her hastada SIRS bulgularının olmayabileceği, sepsisin son derece silik bulgularla seyredebileceği, hastanelerde her türlü klinik bozuklukta sepsisin hatırlanması ve aktif bir tedavi uygulaması başlanması önerildiği görülmektedir (Hotchkiss RS,2003).

Hiperventilasyon erken bulgu olabilir. Sepsisli hastalarda deri muayenesi önemlidir ve enfeksiyonun yeri ve etkeni hakkında önemli ipuçları verebilir. Sepsise neden olan enfeksiyon deride yerleşmiş olup, nekrotizan fasiit gibi hızlı tanı, çabuk antibiyoterapi ve acilen cerrahi debridman gerektirebilir. Bazen de deri dışındaki odakların ciltte bulgularına rastlanılır. Endokarditte görülen Osler nodülleri, Janeway lezyonları ve septik emboliler; meningokoksemi de görülen peteşi, purpura ve ekimozlar; yaygın gonokoksemi de görülen püstüler lezyonlar, başta *P.aeruginosa* olmak üzere birçok gram-negatif bakteremilerde görülebilen ektima gangrenozum, yaygın kandidiyaziste görülebilen eritemli nodüler lezyonlar ve *s.aureus* veya *s.pyogenes*'e bağlı oluşan toksik şok sendromundaki yaygın eritroderma buna örnek gösterilebilir (Rangel-Frausto MS,1995).Deride sarılık, purpura, pretibiyal ödem gibi bulguların olması komplikasyonlar hakkında ön bilgi sağlayabilir.

Bulantı, kusma, ishal genellikle septik cevabın nonspesifik özellikleridir ama primer enfeksiyon olarak akut gastroenteriti düşündürebilir. Şoka bağlı gelişen şartlar nedeniyle mezenterik dolaşım bozulursa gastrointestinal sistemde hipoperfüzyona bağlı ileus gelişebilir, gastrointestinal duvar geçirgenliğinin artması bakteriyel translokasyona yol açabilir.

Sepsis ciddi sepsise ilerlediğinde ise tabloya organ ve sistem fonksiyon bozukluğuna ait belirti ve bulgular eklenir. Ciddi sepsis ve çoklu organ yetersizliği sendromunda sıklıkla altı adet organ ve sistemde fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Bunlar santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, kan koagülasyon sistemi, böbrekler ve karaciğerdir. Tutulan organ ve sistem sayısı arttıkça mortalite riski de artmaktadır. Dört ve üzeri sayıda sistemde fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ise bu oran %80'leri aşmaktadır (Uzun O,1992).

Santral sinir sisteminde konfüzyondan komaya kadar değişebilen mental durum değişiklikleri karşımıza çıkabilir. Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu erken bulgular arasında hattayaşlı hastalarda sepsisin ilk ve tek belirtisi olabilir. Bu nedenle açıklanamayan her türlü mental değişiklik başka bulgular olmasa bile sepsisi akla getirmelidir. Ensefalopati belirtileri yaşlılarda ve altta yatan nörolojik hastalığı olanlarda daha sık görülür. Fokal nörolojik defisitler genellikle sepsisin bir bulgusu değildir ancak mevcut olan defisitler septik hastada belirginleşebilir.

Kardiyovasküler sistemde hipotansiyon ve kalp yetersizliği, solunum sisteminde dispne, takipne, hipoksi ve bilateral akciğer infiltrasyonları ile birlikte ARDS gelişebilir.

2.5.3. LaboratuvarBulguları

Erken değişiklikler arasında lökositoz veya lökopeni, trombositopeni (hastaların %30'unda) ve proteinüri bulunur. Periferik kan sayımında nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilir. Nötrofillerde toksik granülasyon veya sitoplazmik vakuoller görülebilir. Nötrofil yanıtının ayırıcı tanıda işe yaramadığı fakat tedavi etkinliğinin takibi yönünden faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Lenfopeni nötrofili gibi bakteriyemi belirleyicilerinden olabileceği belirtilmiştir (Shapiro NI,2003). Bunun nedeninin lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca mediatörü olan TNF- α bağlayabilen çok sayıda reseptör olduğu ve TNF- α ile uyarım sonucu lenfositlerin apoptozise uğradığı belirtilmiştir (D H Wyllie,2004). Trombositopeni öncelikle DIK düşündürmelidir, ancak enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması ve immün yıkım unutulmamalıdır. Septik cevabın ilerlemesiyle birlikte trombositopeni daha da ağırlaşır

(<50 000) ve bu duruma, PT-PTT ve trombin zamanında uzama, fibrinojende azalma ve fibrin yıkım ürünleri ile D-dimerde artış da eşlik edersebu durum DIK açısından güçlü bir şüphe uyandırır. Periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin olduğu aktif hemoliz DIK tanısını güçlendirir. DIK hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram-negatif sepsislerde daha yaygın bir klinik tablodur.

Karaciğer enzim (AST-ALT) yüksekliği sepsisin sık erken bir bulgusudur ve serum direkt bilirübini ve ALP'de artışın eşlik ettiği kolestatik sarılık görülebilir. Uzamış ağır hipotansiyonda iskemik hepatik nekroza bağlı olarak transaminazlar belirgin olarak yükselebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu kendini oligüri, anüri ve kan kreatinin seviyesinde artma ile gösterir. Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri saatlik idrar çıkışının 20 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir. Septik cevap sırasında dokular kandaki oksijeni normal olarak kullanamaz bu da anaerobik metabolizmaya yol açar. Kan laktat değerleri erken yükselir. Kan laktat değeri azalmış hepatik klirens nedeniyle de yükselebilir (Gore DC,1996). Erken dönem sepsiste hiperventilasyon respiratuar alkalozu yol açabilir ama sonra laktat artışına bağlı olarak yerini artmış anyon açıklı metabolik asidoz alır. Serum trigliserid düzeyleri, serbest yağ asitleri artar (Khovidhunkit W,2000), azalmış lesitin kolesterol açıl transferaz aktivitesine bağlı olarak düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) ve yüksek ağırlıklı lipoprotein (HDL) düzeyleri azalır (Kitchens RL,2003). Sepsiste artan insülin direncine bağlı hiperglisemi görülebilir (Gearhart MM,2006). Hipogliseminin olması akla adrenal yetmezliği getirmelidir. Hiperglisemi, en sık diyabetiklerde, sıklıkla vardır ve diyabetik ketoasidozu tetikleyebilir. Diyabetiklerde kan şekerregülasyonunun bozulması sepsis tanısında uyarıcı olabilir. Hipofizerhormonların pulsatil salınımı bozulur (Vanhorebeek I,2006). Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir (Annane D,2000).Akut faz yanıtı CRP, ferritin, fibrinojen ve kompleman bileşenlerinin üretiminde artışla sonuçlanır. Göğüs radyografî bulguları normal olabileceği gibi altta yatan hastalık sürecine bağlı olarak pnömonik konsolidasyonu, sıvı yüklenmesini ve ARDS'ye bağlı diffüz infiltratları da içerebilir. Akut akciğer hasarına bağlı hipoksi ($PO_2/FiO_2 < 300$ mm-Hg) görülebilir. EKG'de genellikle sinüs taşikardisi bazen de nonspesifik ST-T dalga

anormallikleri görülür. Normal ve patolojik süreçleri gösteren ve nesnel olarak ölçülebilen biyolojik moleküller olan biyobelirteçlerin tanıda yardımcı olmak, hastalık şiddetini ve sürecini ve tedaviye olan cevabı belirlemek için kullanılması önerilmiştir. Buna benzer 170'ten fazla belirteç septik hastalardaki kullanım potansiyeli açısından araştırılmıştır (Pierrakos C,2010). Ancak belki de en bilinen ve en yaygın kullanılan belirteç akut faz yanıt proteini yani C reaktif proteindir (CRP). Prokalsitonin (PCT) de yaygın olarak kullanılan ve fazla araştırılmış bir belirteçtir. Yeni biyobelirteçlerin tanı, prognoz, takip amaçlı kullanılabilmesi için duyarlılık ve özgüllüklerinin artırılması bunun için de geleneksel sepsis belirteçleriyle veya onlarsız kombine edilerek yeni paneller oluşturulması ve bunların günlük klinik pratikte uygulanabilir olması gerekmektedir.

2.5.3.1. CRP (C-reaktif protein)

CRP'nin kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerine ait pentraksin ailesinin bir üyesi olduğu bilinmektedir. Bu ailenin diğer bir üyesi serum amiloid P bileşenidir. CRP özellikle IL 6 olmak üzere TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuarsitokin uyarısına bağlı olarak başlıca hepatositler tarafından sentezlenir. CRP plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Sağlıklı genç erişkinlerde normal plazma konsantrasyonu yaklaşık 0,8 mg / dL'dir (Shine B,1981, Raitakari M,2005). Enfeksiyon veya akut inflamasyon sırasında bu değerler 10.000 kat artabilir (Pepys MB,2003). Plazma CRP klirensi sağlıklı insanlar ile hastalarda benzerdir ve sentez hızı plazma değerini belirleyen tek önemli faktördür. Dolayısıyla CRP değerlerinin ölçümü akut faz cevabının yararlı objektif bir göstergesidir (Vigushin DM,1993).Bununla birlikte ortalama yarı ömrünün uzun olması nedeniyle sepsis gibi oldukça dinamik klinik tabloların yakından izlenmesi ve prognoz tayininde yeterince yol gösterici olamamaktadır. CRP'nin konak savunmasına yardım için proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar bir kapasitesi olabileceği düşünülmektedir. İn vitro, CRP'nin anti-inflamatuvar sitokin IL 10 salınımını artırdığı (Mold C,2002) ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-12, TNF interferon-gamasentezini azalttığı (Mold C,2002, Szalai AJ,2002) gösterilmiştir. CRP komplemanı aktive eder, fagositozu artırır (Mold C,1999, Casey R,2008),aktive nötrofilleri inhibe eder (Shephard EG,1989),NO sentezini artırır (Clapp BR,2005)ve doku faktörü (Nakagomi A,2000) ve adezyon molekül ekspresyonlarını indükler (Pasceri V,2000)CRP bir akut faz proteindir ve akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların birçok formunda yükselir. Romatizmal hastalıklarda ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında atak anında, pankreatit

ve astımda hastalık şiddetini belirlemede, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) gelişimini belirlemede, akut kardiyovasküler hastalıkta prognostik ve prediktif bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyona karşı konak cevabının faydalı bir belirteci olarak tanıda, prognozda ve tedavi rehberi olarak kullanılmaktadır. Serum CRP değerlerinin bir biyomarker olarak başlıca avantajları mevcut olması, kullanım kolaylığı ve düşük maliyetidir. Dezavantajları ise sepsise spesifik olmaması ve diğer inflamatuvar durumlarda da düzeyinin yükselebilmesidir (Mitchell M. Levy,2011).

Yoğunbakım hastalarında yeni bir enfeksiyonu saptama, tedaviye yanıtı değerlendirme gibi yararları olması nedeni ile günlük CRP takibi önerilmektedir.

Yoğun bakım hastalarında CRP'nin kullanımı için 3 temel prensip vardır (Mitchell M. Levy, 2011):

1. Diğer sepsis biyomarkerları gibi CRP değerleri de sepsis tanısı koymada değil sepsis tanısını ekarte etmede daha faydalıdır. Yani yüksek değerler sepsis olduğu anlamına gelmek zorunda değildir ancak tamamen normal bir değer sepsis tanısından uzaklaştırır.
2. Tek bir değerden ziyade takip daha önemlidir. Artan bir CRP değeri enfeksiyon geliştiği veya var olan enfeksiyonun kötüleştiğini düşündürür iken tedavi sırasında azalan bir CRP değeri de tedavinin uygunluğu açısından güven verir.
3. Serum CRP değerleri her zaman klinikle beraber yorumlanmalıdır. CRP değerleri tek başına hiçbir zaman tanısal olamaz ama diğer klinik belirti ve bulguları desteklemek için kullanılmalıdır.

2.5.3.2. PCT (Prokalsitonin)

PCT kalsitonin hormonunun prohormonudur. Sepsis ve enfeksiyon sırasında matür hormona ait hormonal aktiviteler gibi prohormon indüksiyonu da farklı bir şekilde düzenlenir. Sistemik PCT salınımı inflamatuvar cevabın bir parçasıdır ve değişik immunolojik görevleri vardır; sepsis, enfeksiyon ve inflamasyon sırasında immun cevabı düzenler. Bakteriyel enfeksiyonlarda serum PCT değerleri sistemik enfeksiyon başlangıcından 2-4 saat sonra yükselmeye başlar ve 8. ve 24.saatler arasında pik yapar. Aksine CRP değerleri yavaşça yükselir ve endotoksin maruziyetinden 36-48 saat sonra pik yapar (Reinhart K, 2000, Shehabi Y, 2008) Yani PCT cevabı CRP cevabından önemli derecede daha hızlıdır. PCT'nin sistemik inflamasyonun steril ve infeksiyöz sebeplerini ayırt etme potansiyeli vardır ve yoğun bakım hastalarında sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanılarını dışlamak veya doğrulamak için kullanılır. PCT değerinde yükselmeye yol açabilecek diğer durumların yokluğunda 0.25-0.5 ng/mL'lik bir değer

antimikrobiyal tedavi gerektiren bir bakteriyel enfeksiyon varlığını gösterir. PCT değerleri 0.25 ng/mL'den düşükse ağır bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanıları olası değildir ama lokal enfeksiyon mevcut olabilir. Sepsis, ağır sepsis veya septik şok tanılı hastalar sistemik inflamasyon bulgusu olmayan enfeksiyonlu hastalarla veya steril sistemik inflamasyonlu hastalarla karşılaştırıldığında PCT değerlerinin belirgin olarak yükseldiği gözlenmiştir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifiktir. PCT değerini en çok yükselten bakteriyel enfeksiyonlardır, lokalize, viral ve intrasellüler bakteriyel (ör. *Mycoplasma pneumoniae*) enfeksiyonlarda ise daha düşük veya kayda değer olmayan yükselmeler olur. Gram-negatif bakteremilerin PCT'yi gram-pozitiflerden daha çok yükselttiğine dair kanıtlar vardır. Sepsis ve ağır bakteriyel enfeksiyonların dışlanması negatif prediktif değeri yüksektir, bu sayede değişik hasta gruplarında (alt solunum yolu enfeksiyonu düşünülen ayaktan hastalarda ve sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında) antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde başarıyla kullanılmaktadır. PCT enfeksiyona karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtır[sitokinler, CRP ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinden (LBP) daha iyi] ve bu yüzden PCT değerlerinin prognostik değeri vardır. Kısaca tanısal ve prognostik özelliğinden dolayı sepsis tedavisinin başlatılması, sonlandırılması ve başarısının değerlendirilmesinde kullanılır. Antibiyotik tedavisi, tanımlayıcı mikrobiyolojik test sonucu olmadan, klinik belirtilere ve yüksek sensitiviteye sahip ancak spesifik olmayan WBC ve CRP gibi rutin laboratuvar parametrelerine dayanarak başladığı zaman tanıdaki belirsizlik geniş spektrumlu antibiyotiklerin serbest bir şekilde kullanımı ile telafi edilir. Bunların sonucunda antibiyotik direnci artar. PCT rehberliğinde antibiyotik yönetimi hasta sonuçlarında negatif bir etki olmaksızın antibiyotik maruziyetinde %20-70 arasında azalma sağlamıştır. Antibiyotik aşırı kullanımını engellemesinin yanı sıra hızlı enfeksiyon ve sepsis tanısı koydurması önemlidir çünkü antibiyotik tedavisinin erken başlanmasını sağlar. Uygun antibiyotik tedavisindeki 1 saatlik gecikme mortaliteyi %5'ten 10'a çıkarır. PCT'yi yükselten enfeksiyon dışı sebepler de vardır(Tablo 2.5.). Otoimmün bozukluklar (Kawasaki sendromu) gibi bazı durumlarda da enfeksiyon belirtileri olmadan PCT yükselebilir (Okada Y,2003, Ciaccio M,2004). PCT enfeksiyon olmadan böbrek yetmezliğinde de yükselebilir (Opatrna' S,2005). Travma veya cerrahi, özellikle major abdominal cerrahi ve pankreatitte de yükselebilir. Günümüze kadar çeşitli kısıtlamaları olmasına rağmen sistemik inflamatuvar cevaplı hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebepleri ayırt edecek ve inflamasyon şiddetini PCT'den daha iyi

belirleyecek bir biyobelirteç bulunamamıştır. Yoğun bakım hastalarında sepsis tanısında ve prognozunda PCT'nin CRP'ye ve diğer geleneksel belirteçlere üstünlüğü vardır ama güncel kanıtlara göre klinik değerlendirme olmadan kullanılması için gerekli isabetliliğe sahip değildir. Eğer tekrarlanan ölçümler kullanılırsa PCT sistemik sepsis tanısı koymada değil tanıyı dışlamada daha iyi kullanılabilir. Antibiyotik kullanım süresini kısaltmak için kullanımına dair güçlü kanıtlar vardır ve belki de en faydalı kullanım alanı budur. Ancak antibiyotik yönetim aracı olarak kullanımının maliyeti temel antibiyotik tedavi süresine ve şu anda bilinmemekle beraber antibiyotik direnci üzerindeki etkisine bağlı gibi gözükmektedir (Kibe S,2011).

Tablo 2.5.PCT'yi yükselten enfeksiyon dışı sebepler (Ilhan N,2004, Matzaraki V,2007)

Major cerrahi
Travma
Ağır yanıklar
Kardiyojenik şok
Yeni doğanda doğum stresi
Isı şoku
İmmünoterapi (Granülosit transfüzyonları, antilenfosit globülin, anti-CD3)
Sitokin tedavisi
Antikor tedavisi (alemtuzumab, İL-2, TNF-a)
Akut greft versus host hastalığı
Bazı otoimmün hastalıklar (Kawasaki hastalığı, değişik tipte vaskülitler)
Paraneoplastik sendromlar

Özetlemek gerekirse PCT ;

1. Sistemik inflamasyonun enfeksiyöz sebeplerini steril olanlardan ayırma potansiyeli olduğu için sepsis tanısı konmasını veya dışlanmasını sağlar.
2. Erken yükselmesi erken tanı konması, dolayısıyla erken tedavi başlanarak mortalitenin azaltılması için önemlidir.
3. Bakteriyel enfeksiyonun sebep olduğu sistemik inflamasyonun şiddetini gösterir
4. Antibiyotik tedavisinde takip belirteci olarak kullanılır .
5. 1., 2. ve 4. maddelerden dolayı gereksiz antibiyotik kullanımını azaltır.

- **CRP – PROKALSİTONİN KARŞILAŞTIRMASI**

Çeşitli çalışmalarda sepsis için PCT CRP'den daha güvenilir bir belirteç olarak bildirilmiştir (Muller B,2000, Simon L,2004) ama tüm çalışmalar bunu

desteklememektedir (Gaini S,2006, Daniels JM,2010).Luzzani ve arkadaşları (Luzzani A,2003) 70 yoğun bakım hastasında PCT değerlerinin enfeksiyonu ve hastalığın şiddetini CRP'den daha iyi öngördüğünü bildirmişlerdir. İki meta-analize göre PCT CRP'den daha iyi bir tanısal belirteç olarak bildirilmiştir (Simon L,2004, Uzzan B,2006) .Castelli ve arkadaşları (Castelli GP,2009) PCT'nin CRP'den daha hızlı yanıt verdiğini ve bunun enfeksiyonun erken tahminine imkân sağladığını bildirmişlerdir. Ama akut alevlenmeli KOAH hastalarında, Daniel ve arkadaşları (Daniels JM,2010) CRP değerlerinin balgamında bakteri pozitif bulunan hastalarda negatif olanlara göre daha yüksek olduğunu ve 2 grupta PCT değerlerinin aynı olduğunu yakın zamanda bildirmişlerdir. Ayrıca toplum kaynaklı pnömoni ve sepsisten şüphelenilen hastalarda, Gaini ve arkadaşları (Gaini S,2006) enfeksiyon ve sepsis için CRP'nin PCT'den daha iyi bir tanısal belirteç olduğunu ve PCT'nin de daha iyi bir şiddet belirteci olduğunu bildirmişlerdir. Yoğun bakım hastalarına ait 18 çalışmaya ait güncel literatür gözden geçirmesine göre PCT'nin sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan güvenilir bir şekilde ayıramadığı sonucuna varılmıştır (Tang BM,2007). Ugarte ve arkadaşları YBÜ'de tedavi gören 205 hastada günlük CRP ve PCT değerlerini izlemişlerdir. Hastalarda bakteriyemi, sepsis ve septik şok geliştiğinde elde edilendeğerleri karşılaştırmışlardır. PCT'nin tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü CRP'ye göre dahadüşük bulunmuştur. Ayrıca hastada PCT değerinin yaşayan hastalara göre belirgin olarakyüksek olduğunu gösterilmiştir. CRP'de böyle bir ilişki gösterilmemiştir. PCT'nin prognoz belirleyicisi olarak değerli bir parametre olduğu belirtilmiştir. CRP için duyarlılık %71,8,özgüllük %66,6 pozitif prediktif değer %75,2, negatif prediktif değer %62,6 olarsaptanmıştır (Ugarte H, 1999). Pova ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise CRP içinduyarlılık %93,4, özgüllük %86,1 olarak bildirilmiştir (Pova P,2005).

2.6. TEDAVİ

Ağır sepsis veya septik şok hastaları için tedavi öncelikleri aşağıdaki gibidir:

* Hipoksemi ve hipotansiyon gibi fizyolojik bozuklukları düzeltmek için erken destek tedavisi (Annane D,2005, Dellinger RP,2013).

* Sepsisi SIRS'tan ayırt etme (Tablo2.6.) çünkü eğer bir enfeksiyon var ise tanımlanmalı ve bir an önce tedavi edilmelidir (Tablo 2.7.). Uygun antibiyotikler gibi cerrahi bir işlem (ör. drenaj) de gerekebilir.

Tablo 2.6. Sepsisin enfeksiyon dışı taklitleri

Akut myokard enfarktüsü
Akut pulmoner emboli
Akut pankreatit
Yağ emboli sendromu
Akut adrenal yetmezlik
Akut gastrointestinal kanama
Aşırı istekli diürez
Transfüzyon reaksiyonları
İlaç yan etkileri
Prosedürle ilişkili geçici bakteremi
Amnion sıvısı embolisi

(Uyarlanan kaynak: Cuhna, BA, Crit Care Clin 1998; 14:1)

Tablo 2.7. Sık YBÜ enfeksiyonları için kaynak kontrol metotları

Alan	Girişimler
Sinüzit	Sinüslerin cerrahi dekompresyonu
Pnömoni	Göğüs fizyoterapisi, vakumlama
Toraks ampiyemi	Drenaj, dekortikasyon (Kalınlaşmış parietal ve visseral plevranın rezekedilmesi işlemi)
Mediastinit	Drenaj, debritleme, diversiyon (ağızlaştırma)
Peritonit	Süregelen kontaminasyon kaynaklarının rezeksiyon, tamir veya diversiyonu, abse drenajı, nekrotik doku debritleme
Kolanjit	Safra kanalı dekompresyonu
Pankreatik enfeksiyon	Drenaj veya debritleme
İdrar yolu	Abse drenajı, tıkanıklığın giderilmesi, enfekte kateterlerin çıkarılması veya değiştirilmesi
Kateter ilişkili bakteremi	Kateterin çıkarılması
Endokardit	Kapak replasmanı
Septik artrit	Eklemler drenajı ve debritleme
Yumuşak doku enfeksiyonu	Nekrotik doku debritleme ve ayrı abselerin drenajı
Prostetik cihaz enfeksiyonu	Cihazın çıkarılması

(Uyarlanan kaynak : Marshall, JC, Lowry, SF. Evaluation of the adequacy of source control. In: Sibbald, WJ, Vincent, JL, Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. Springer-Verlag, Berlin, 1995 p 329.)

2.6.1. Erken Dönem Yönetimi

Ağır sepsis veya septik şoklu herhangi bir hastada ilk öncelik hava yolunun ve solunumun stabilizasyonudur. Sonrasında periferik dokuların perfüzyonu düzeltilmelidir (Sessler CN,2004, Dellinger RP,2013).

2.6.1.1. Solunumu stabilize et

Sepsisli her hastaya destek oksijen tedavisi uygulanmalıdır ve sürekli olarak pulse oksimetri ile oksijenizasyon takip edilmelidir. Sepsise tipik olarak eşlik eden artmış solunum işini desteklemek için veya sepsisin sık komplikasyonu olan ensefalopati ve bilinçte azalmadan dolayı hava yolunu korumak için entübasyon ve

mekanik ventilasyon gerekebilir (Luce JM,1987, Ghosh S,1993). İlk stabilizasyon sonrası göğüs filmleri ve arteryel kan analizleri elde edilmelidir.

2.6.1.2. Perfüzyonu değerlendir

Hastanın respiratuar durumu kontrol altına alındıktan sonra, perfüzyon yeterliliği değerlendirilmelidir. Hipotansiyon perfüzyon yetersizliğinin en sık göstergesidir (ör. sistolik kan basıncı <90 mmHg, ortalama arteryel basınç <70 mmHg, sistolik kan basıncında >40 mmHg'dan fazla azalma olması) Bu yüzden erken dönemde sık tansiyon takibi önemlidir. Kan basıncı değişirse veya arteryel perfüzyon basınçlarının düzeltilmesinin uzun sürmesi bekleniyorsa arteryel kateter yerleştirilebilir, çünkü bir sfigmomanometre hipotansif hastalarda güvenilmez olabilir (Hollenberg SM,2004). Arteryel yol açma denemeleri şokun hızlı tedavisini geciktirmemelidir.

Kritik hipoperfüzyon hipotansiyon yokluğunda da özellikle erken dönem sepsiste oluşabilir. Bu yüzden bozulmuş perfüzyona ait klinik kanıt tüm sepsisli hastalarda araştırılmalıdır. Hipoperfüzyonun sık bulguları arasında üşüme hissi (kanın merkez organlara tekrar dağıtılmasıyla oluşan deri vazokonstrüksiyonu sonucu olur ama sepsisin erken safhalarında deri sıcak ve kızarıklık olabilir), taşikardi >90 /dk, obtundasyon (uyanırken ilgisiz görünme) veya huzursuzluk ve oligüri veya anüri yer alır. Bu bulgular altta yatan hastalık veya ilaçlar nedeniyle değişebilir. Örnek olarak yaşlı hastalar, diyabetik hastalar ve beta blokör alan hastalarda kan basıncındaki düşüş karşılık uygun bir taşikardi olmayabilir. Kronik hipertansiyonlu hastalarda normal hastalara göre daha yüksek tansiyon değerlerinde kritik hipoperfüzyon gelişebilir (rölatif hipotansiyon). Hipotansiyon yokluğunda artmış serum laktat düzeyi (>1 mmol/L) organ hipoperfüzyonunun bir bulgusu olabilir ve ilk değerlendirmenin önemli bir parçasıdır (Dellinger RP,2013). Serum laktat değerinin ≥ 4 mmol/L olması ağır sepsisle uyumludur.

2.6.1.3. Santral venöz yol aç

Ağır sepsis veya septik şoklu çoğu hastada ilk değerlendirme sonrası bir santral venöz kateter (SVK) takılmalıdır. SVK intravenöz sıvı infüzyonu, ilaç infüzyonu, kan ürünleri infüzyonu ve kan alma işlemi için kullanılabilir. Ek olarak santral venöz basınç (SVB) ve santral venöz oksihemoglobin saturasyonu (SsvO₂) ölçülerek hemodinamik monitorizasyon için kullanılabilir. Bir klinik çalışmada SsvO₂ rehberliğinde uygulanan septik şok tedavisi mortaliteyi azaltmıştır (Rivers E,2001).

Ağır sepsis veya septik şoklu hastaların rutin değerlendirilmesinde pulmoner arter kateterlerinin (PAK) kullanılmaması gerekmektedir. PAK'lar pulmoner arter oklüzyon basıncını (PAOB) ve mikst venöz oksihemoglobin saturasyonunu (SvO₂) ölçebilir. Teorik olarak bu durum dolaşım resüsitasyonunda yol göstermede yardımcı olabilir. Ama PAOB'un sepsisteki sıvı tedavisine cevabı tahmin etmede yetersiz kaldığı kanıtlanmıştır ve SvO₂, SsvO₂ gibi SVK'den ölçülebilir (Michard F,2000,Walley KR,2011). PAK'lar komplikasyonu artırır ve klinik sonuçları düzelttiği gösterilmemiştir (Harvey S,2005, Wheeler AP,2006).

Aortik kan akım pik hız, brakiyal arter kan akım hızı ve radial arter nabız basıncındaki respiratuar değişiklikler dinamik hemodinamik parametreler olarak kabul edilirken SVB ve PAOB statik hemodinamik parametreler olarak kabul edilir (Brennan JM,2007, Eikermann M,2007). Hastalar sinüs ritminde olduğu ve yeterli tidal volüm ile pasif olarak ventile edildiği sürece sıvı tedavisine cevap açısından dinamik ölçümlerin statik ölçümlere göre daha duyarlı belirteçler olduğu konusunda artan kanıtlar vardır (Michard F, 2000, Reuter DA,2003, Monnet X,2005).

Aktif solunum yapan hastalar veya düzensiz kardiyak ritimli hastalar için pasif bacak kaldırma manevrisine cevap olarak kardiyak debideki bir artış (ekokardiyografi, arteryel nabız dalgaformu analizleri veya pulmoner arter kateterizasyonu ile ölçülür) sıvı tedavisine cevabı gösteren duyarlı ve özgül bir belirteçtir (Cavallaro F,2010). Dinamik ölçümler daha da yaygınlaşacak ve intravenöz sıvı tedavisine cevap olarak organ perfüzyonu artması ihtimali olan hastaları belirlemek için kullanılacak gibi gözükmektedir.

2.6.1.4. İlk resüsitasyonun hedefleri

Hipoperfüzyon varlığı kanıtlandıktan sonra çoklu organ disfonksiyonunu önlemek veya sınırlamak ve mortaliteyi azaltmak için perfüzyonun erken düzeltilmesi gereklidir. Hipoperfüzyon, plazma volümünün interstisyel aralığa kaybı, vasküler tonun azalması ve myokardiyal depresyon sonucu olur. Azalmış vasküler tonusu kompanse etmek için gerekli olan kardiyak debideki artış myokardiyal depresyon nedeniyle sınırlı olabilir.

Sepsiste sağkalım kampanyası kılavuzlarında önerildiği üzere sıvı resüsitasyonunun ilk 6 saati sırasındaki hedefler arasında şunlar vardır (Dellinger RP,2013):

- Santral venöz basınç 8 - 12 mmHg
- Santral venöz (vena cava superior) veya mixt venöz oksijen satürasyonu sırasıyla % 70 ve 65
- Ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg (OAB = $[(2 \times \text{diyastolik}) + \text{sistolik}]/3$)
- İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat

Bunlar arasından en iyi kanıtlara göre santral venöz oksijen satürasyonunu (SsVO₂) \geq %70 tutmayı hedeflemek favori olmaktadır. Ancak hepsi değerli doku perfüzyon göstergeleri olduğu için bu hedeflerden herhangi birini veya hepsini takip etmek mantıklıdır.

2.6.1.4.1. Hedefe yönelik erken tedavi (HYET) – Venöz oksijen satürasyonu

Dolaşım resüsitasyonunda santral veya mixt venöz oksihemoglobin satürasyonunun (ScvO₂ veya SvO₂) sırasıyla \geq % 70 veya 65 olmasını hedeflenmelidir (Rivers E,2001, Dellinger RP,2013). ScvO₂ ile ilgili yapılan ve hedefe yönelik erken tedavi ilkesini benimseyen ağır sepsis veya septik şoklu 263 hastayı içeren klinik bir çalışmada, ScvO₂ \geq % 70 olarak hedeflenen grupta mortalite daha düşük bulunmuştur (% 31'e karşı % 47) (Rivers E,2001). Ancak HYET'in mortalite üzerine katkısının genel uygulaması bilinmemektedir, halen sürmekte olan çalışmalar vardır. Yoğun bakım hastalarında yapılan ve benzer hedefleri kullanan (SvO₂ \geq % 70) önceki çalışmalarda mortalite üzerine katkı bulunamamıştır (Gattinoni L,1995).

2.6.1.4.2. Hedefe yönelik erken tedavi (HYET) –Diğer hedefler

Sepsiste sağkalım kampanyasında altı çizilen diğer hedefler, santral venöz basınç (SVB) 8 - 12 mmHg, ortalama arter basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg ve idrar çıkışı $\geq 0,5$ mL/kg/saat olması ScvO₂ kadar çok araştırılmamıştır ama sıklıkla kullanılır. Çoğu klinisyen sıvı resüsitasyonuna yol göstermesi amacıyla statik hemodinamik ölçümlerden (SVB, PAOB) ziyade dinamik belirteçleri tercih etmektedir. (radiyal nabız basıncı, aortik kan akım pik hızı, brakiyal arter kan akım hızı veya pasif bacak kaldırma) (Brennan JM,2007, Eikermann M,2007)

2.6.1.4.3. Laktat klirensi

Laktat klirensi “[Başlangıç laktat değeri - >2 saat sonraki laktat değeri)/Başlangıç laktat değeri] x 100” olarak tanımlanır. Laktat klirensi ve resüsitasyonun ilk 12 saati içinde laktat aralık değişimi efektif resüsitasyon için

potansiyel bir marker olarak belirlenmiştir (Jones AE,2010, Liu V,2013). Bunu daha güzel açıklayan bir çalışmada rasgele seçilen 300 ağır sepsis tanılı hastada resüsitasyon hedefleri olarak laktat klirensinin \geq % 10 olması veya ScvO₂ \geq % 70 olması belirlenmiştir (bu hedefler haricindeki resüsitasyon protokolleri benzer) (Jones AE,2010). Hastane mortalitesi, hastanede kalma süresi, ventilatör ihtiyacı olmayan günler veya çoklu organ yetmezliği insidansı arasında fark bulunmamıştır. Bu da laktat klirens kriterlerinin ScvO₂ kriterlerine iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir.

2.6.1.5 Perfüzyon düzeltilmesi için girişimler

Perfüzyon düzeltilmesi baskın olarak intravenöz sıvı verilmesine odaklandırılmıştır; sıvı resüsitasyonuna alınan cevaba, myokardiyal disfonksiyona ait kanıta ve anemi varlığına dayanarak vazopressör tedavi, inotropik tedavi, kan transfüzyonu gibi ek modaliteler eklenmiştir.

2.6.1.5.1. İntravenöz sıvılar

Rölatif intravasküler hipovolemi tipiktir ve ağır olabilir. Örnek olarak yukarıda bahsi geçen çalışmada hedefe yönelik erken tedavide ortalama infüzyon volümü olarak tedavinin ilk 6 saatinde yaklaşık 5 litre gerekmiştir (Rivers E,2001). Sonuç olarak kalp yetmezliğine dair klinik veya radyografik olarak kanıt yoksaağır sepsis veya septik şok için başlangıç tedavisi olarak hızlı ve fazla volümde intravenöz sıvı infüzyonları endikedir. Sıvı tedavisi iyi belirlenerek ve hızlı bolus infüzyon şeklinde verilmelidir (ACCM-SCCM,1999, Hollenberg SM,2004). Volüm durumu, doku perfüzyonu, kan basıncı ve pulmoner ödem varlığı veya yokluğu her bolustan önce ve sonra değerlendirilmelidir. İntravenöz sıvı uygulamaları kan basıncı veya doku perfüzyonu kabul edilebilir düzeye gelene kadar, pulmoner ödem ortaya çıkana kadar veya sıvı tedavisinin perfüzyonu artıramada yetersiz kalmasına kadar tekrarlanabilir. Bu yaklaşımda dikkatli takip şarttır çünkü sepsisli hastalarda tipik olarak non-kardiyojenik akciğer ödemi gelişir (ARDS). Hemodinamik olarak resüsite edilen ARDS'li hastalarda intravenöz sıvı uygulamasına karşı liberal bir yaklaşımda daha restriktif bir yaklaşıma (yüksek dozlarda furosemid gerektirir) göre mekanik ventilasyon süresinin uzadığı görülmüştür (Wiedemann HP,2006). Bu yüzden erken ve agresif sıvı tedavisi ağır sepsis ve septik şokta uygun iken dolaşım sıvılarına cevapsız kalırsa sıvılar faydasız veya zararlı olabilir. Randomize çalışmalarda ağır sepsis ve septik şok tedavisinde albumin solüsyonu ve kristalloid solüsyon (normal salin, Ringer laktat) arasında fark

bulunmamış ama kristalloid solüsyon yerine hidroksietil nişasta kullanılırsa potansiyel zarar tanımlanmıştır (Finfer S,2004, Brunkhorst FM,2008, Perner A,2012).Albumin solüsyonları kristalloid solüsyonlara göre daha pahalıdır.Verilen sıvının çeşidinden çok yeterli miktarda intravenöz sıvının hızlı bir şekilde verilmesi ve uygun hedeflerin belirlenmesi daha önemlidir. Güncel kılavuzlara göre hidroksietil nişasta kullanılmamaktadır (Dellinger RP,2013).

2.6.1.5.2. Vazopressörler

Vazopressörler vazokonstrüksiyonu indükleyen ve bu sebeple ortalama arter basıncını yükselten ilaçlardır. Çoğu ilaçta hem vazopressör hem inotropik aktivite vardır.(Tablo 2.8.) Ağır sepsis ve septik şok tedavisinde ikinci basamak ajanlardır. Ancak intravenöz vazopressörler uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansif kalan veya kardiyojenik pulmoner ödem geliştiren hastalarda faydalıdır. Ağır septik şokta çoğu hastada nörepinefrin tercih edilir (Dellinger RP,2008, Dellinger RP,2013, De Backer D,2010). Bazal sistolik kan basıncı değerinde > 30 mmHg düşüş olduğunda veya ortalama arter basıncı < 60 mmHg olduğunda eğer hipoperfüzyona bağlı son organ fonksiyon bozukluğu varsa vazopressörler endikedir. Vazopressör tedavi başlanmadan önce hipovolemi düzeltilmelidir (ACCM-SCCM,1999).

Tablo 2.8. Septik şokta vazoaktif ajanlar

İlaç	Kalp hızı üzerine etki	Kontraktilite üzerine etki	Arteryel konstriksiyon etkileri
Dobutamin	+	+++	-(dilate eder)
Dopamin	++	++	++
Epinefrin	+++	+++	++
Nörepinefrin	++	++	+++
Fenilefrin	0	0	+++
Amrinon	+	+++	--(dilate eder)

Vazopressörler ve inotropların akılcı kullanımı için 3 esas kavram vardır:

1. Bir ilaç, çok reseptör: Bir ilacın genelde birden fazla etkisi olur çünkü birden fazla reseptörü etkiler. Örneğin dobutamin beta 1 uyarımı ile kardiyak debiyi artırırken beta 2'lere de etkiyerek vazodilatasyon yapar ve dolayısıyla hipotansiyona yol açabilir.
- 2.Doz-cevap eğrisi: Çoğu ilacın etkilediği primer adrenerjik reseptör alt tipi ilacın dozuna bağlıdır. Örneğin dopamin 2-10 mcg /kg/ dk dozlarında beta 1'leri uyarırken >10 mcg/kg/dk dozunda alfaları uyarır.

3. Direkt ve refleks etkiler: Verilen bir ajan hem adrenerjik reseptörler üzerindeki direkt etkilerle hem de farmakolojik cevap ile tetiklenen refleks etkilerle MAP (Ortalama arter basıncı)'ı etkileyebilir. Nörepinefrin ile uyarılan beta 1 adrenerjik etki normalde tek başına taşikardi yapar ancak nörepinefrinin alfa adrenerjik reseptör aracılı vazokonstrüksiyonu sonucunda MAP artışı olması kalp hızında refleks azalmaya yol açar. Net sonuç stabil veya belirgin azalmış kalp hızı olabilir.

Vazopressör ve inotropoların kullanımında dikkat edilecek noktalar

*** Volüm tamamlanması**

Vazopressörler başlanmadan önce eğer yeterli zaman varsa intravasküler volüm uygun bir şekilde tamamlanmalıdır. Aksi halde vazopressörler etkisiz veya kısmi etkili olur. ARDS'ye veya kalp yetmezliğine bağlı belirgin akciğer ödemi olan hastalarda sıvılar kısıtlanabilir. Pulmoner arter kateteri ile ölçülen pulmoner kapiller kama basıncının 18-24 mmHg arasında olması kardiyojenik şoku düşündürürken, 12-14 mmHg olması septik veya hipovolemik şoku düşündürür (Packman MI,1983).

*** Seçme ve titrasyon**

İlk ajanın seçimi şüphelenilen şok etyolojisine göre belirlenir (ör: belirgin hipotansiyon yapmayan kalp yetmezliği vakalarında dobutamin). Etkili kan basıncı veya idrar çıkışı veya bilinç durumu gibi kriterlerle kanıtlanmış son organ perfüzyonuna ulaşına dek doz artırılır. Eğer ilk ajanın en fazla dozu yetersizse ikinci bir ilaç eklenmelidir. Bu durum etkisiz olduğunda (refrakter septik şoktaki gibi) anektodlar üçüncü bir ajan eklenmesinden bahsetmektedir ancak kontrollü çalışma yoktur.

*** İlacın uygulama yolu**

Vazopressörler ve inotropik ajanlar mümkünse uygunca yerleştirilmiş santral venöz kateterden verilmelidir. Bunun avantajı ajanın sistemik dağıtım için kalbe daha hızlı verilmesi ve periferik ekstrasvasyonu engellemesidir. Santral venöz kateteri olmayan bir hastada vazopressörler ve inotropik ajanlar santral venöz kateter takılana kadar uygunca yerleştirilmiş periferik intravenöz kateterden geçici olarak verilebilir.

*** Taşiflaksi**

Bu ilaçlarla alınan cevap taşiflaksiye bağlı olarak zamanla azalabilir. Bu fenomene göre ve hastanın klinik durumundaki değişmelere göre dozlar sürekli olarak titre edilmelidir (Unverferth DA,1980, Lherm T,1996).

*** Hemodinamik etkiler**

MAP sistemik damar direncinden ve kardiyak debiden etkilenir. Kardiyojenik şok gibi durumlarda artan sistemik damar direnci zaten çökmekte olan bir kalbin art yükünü ve işini artırır ki bu da kalp debisini daha da düşürür.

*** İlaçların subkutan (sc) uygulanması**

Yoğun bakım hastalarına sıklıkla insülin ve heparin gibi sc enjeksiyon yoluyla ilaç verilir. Vazopressörlerle tedavi sırasında kutanöz vazokonstrüksiyona bağlı olarak bu ilaçların biyoyararlanımı azalabilir. Bu düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Dörffler-Melly J,2002). Aynı çalışmada uygun tromboz proflaksisinin sağlanması için hastaların daha yüksek dozlarda LMWH'egereksinim duyabileceği belirtilmiştir. Bir başka yaklaşım da vazopressör tedavi alanlarda sc ilaçları varsa intravenöz formda vermektir.

*** Sık değerlendirme**

Yoğun bakım hastalarında ikincil bir hemodinami bozulması olabilir ve bu da vazopressör veya inotrop tedavisinde değişiklik gerektirebilir. Persistan veya kötüleşen hipotansiyonda hastanın klinik durumu ve o an ki tedavinin uygunluğu tekrar değerlendirilmeli, sadece verilen ajanın dozunu artırma şeklinde bir yaklaşım içinde olunmamalıdır.

*** Adrenerjik ajanlar**

Fenilefrin, norepinefrin, dopamin ve dobutamin gibi adrenerjik ajanlar yoğun bakım hastalarında en sık kullanılan vazopressör ve inotropik ilaçlardır. Bu ajanlar değişik reseptör selektivitesine ve değişik klinik etkilere sahiptir (Tablo 2.9.).

Tablo 2.9.Vazoaktif ilaç reseptör aktivitesi ve klinik etkiler

İlaç	Reseptör aktivitesi				Ağır basan klinik etkiler
	Alfa-1	Beta-1	Beta-2	Dopaminerjik	
Fenilefrin	+++	0	0	0	SVD ↑↑, KD ↔/↑
Norepinefrin	+++	++	0	0	SVD ↑↑, KD ↔/↑
Epinefrin	+++	+++	++	0	KD ↑↑, SVD ↓ (düşük doz) SVD ↑ (yüksek doz)
Dopamin (mcg/kg/dk)*					
0.5 - 2	0	+	0	++	KD
5 - 10	+	++	0	++	KD ↑, SVD ↑
10 - 20	++	++	0	++	SVD ↑↑
Dobutamin	0/+	+++	++	0	KD ↑, SVD ↓
Isoproterenol	0	+++	+++	0	KD ↑, SVD ↓

+++ : Çok güçlü etki ; ++ : Orta derece etki; + : Zayıf etki ; 0 : Etkisiz SVD : sistemik vasküler direnç, KD : Kardiyak debi * 2 - 5. mcg/kg/dk arası dozlarda etkileri değişkendir.

* Septik şokta vazopressör ajan seçimi

Birçok çalışmada septik şokta bir vazopressör diğerine kıyaslanmıştır. Çoğu çalışmada mortalite, YBÜ'de veya hastanede kalınan gün sayısı açısından fark bulunmamıştır (Albanèse J,2005, Havel C,2011). Aksine 6 randomize kontrollü çalışmaya ait 1408 hastayı içeren bir meta analizde septik şokta dopamin alanlarda norepinefrin alanlara göre mortalitenin arttığı bulunmuştur.Aritmik olayları dopamin alanlarda norepinefrin alanlara göre 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular başka bir meta analiz ile de desteklenmiştir (Martin C,1993, Vasu TS, 2012). Literatürdeki verilere dayanarak vazopressör seçiminin hastanın hiperdinamik veya hipodinamik şokta olmasına göre yapılması akılcı bir yaklaşımdır:

- Hiperdinamik septik şok düşük sistemik vasküler dirençle ve yüksek kardiyak indeksle karakterizedir, hipotansiyon ve sıcak ekstremiteler gözlenir (sıcak sepsis). Bu durumda olasılıkla en etkili ajanlar alfa vazokonstriktör etkileri baskın olan vazopressörler (norepinefrin ve fenilefrin) olacaktır, çünkü baskın fizyolojik anormallik düşük sistemik vasküler dirençtir. İlk tercih norepinefrindir. Alternatif olarak adrenalin kullanılabilir. Taşikardi veya disritmilerin varlığında beta adrenerjik aktiviteli norepinefrinin ve epinefrinin kullanımı kısıtlanacağı için fenilefrin faydalı olabilir.
- Hipodinamik septik şok düşük-orta derecede azalmış sistemik vasküler dirençle ve düşük kardiyak indeks ile karakterizedir, hipotansiyon ve azalmış deri

perfüzyonuna bağlı soğuk ekstremiteler gözlenir (soğuk sepsis). Norepinefrin mantıklı bir ilk tercihtir çünkü beta 1 adrenerjik etkileri kardiyak indeksi artırırken alfa 1 etkileri de vazokonstrüksiyon yapacaktır. Persistan hipotansiyon ve düşük kardiyak debili hastalarda sıklıkla bir inotropik ajan eklenir (adrenalin veya dobutamin).

Vazopressin veya terlipressin de norepinefrin gibi diğer vazopressörlere eklendiğinde faydalı olabilir (Dellinger RP,2013). 1. Basamak ajanların dozlarının azaltılmasını sağlayabilir. İki tane vazopressöre rağmen hipotansif kalan hastalarda üçüncü bir vazopressör eklenmesinin alternatif bir ikili kombinasyona üstünlüğü konusunda kanıt yoktur. (örneğin norepinefrin + vazopressinden norepinefrin + fenilefrine geçme gibi)

* Birçok çalışmada yüksek doz norepinefrin kullanımının (350 mcg/kg/dk'ya kadar) doku perfüzyonunu artırdığı bildirilmiştir (Redl-Wenzl EM,1993, Martin C,1993). Ama sağ kalıma faydası gösterilememiştir.

*Dobutamin sepsiste rutin olarak kullanılmamalıdır çünkü yaptığı vazodilatasyondan dolayı hipotansiyon riski vardır.

*Nonadrenerjik ajan olan FDE (Fosfodiesteraz) inhibitörleri (inamrinon ve milrinon) inotropik ve vazodilatördür, hipotansiyon yapma potansiyelinden dolayı sepsiste kullanılmaması gerekir.

* Nonadrenerjik ajan olan NOS (NO sentaz) inhibitörleri (N-monometil L – arjinin, NMMA) ile sepsiste yapılan çalışmalar sistemik vasküler dirençte doz bağımlı bir artış göstermiştir (Petros A,1994).NO aşırı üretimi sepsisteki vazodilatasyonda olasılıkla büyük rol oynamaktadır. Ancak hastalar eş zamanlı norepinefrin veya epinefrinle tedavi edilseler dahi kardiyak indeks ve kalp hızının düştüğü gözlenmiş, dolayısıyla vasküler dirençteki artış bu düşüşün yanında gölgede kalarak MAP minimal olarak artmıştır. Daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

* Vazopressör ve inotropik ajanlar hipoperfüzyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, lokal etkiler (deri nekrozu gibi) ve hiperglisemi gibi yan etkiler yapabilir. Hiperglisemi adrenalin noradrenalinin etkisiyle insülin sekresyon inhibisyonu sonucu olur. Disritmiler adrenalin ve noradrenaline göre dopaminle daha sık görülür.

*Normal gönüllülerde dopaminin 1-3 mcg/kg/dk dozlarda verildiğinde selektif olarak böbrek kan akımını artırdığı gözlenmiştir. Ancak taşikardi ve hipotansiyon gelişme riski vardır. Şu an için akut böbrek yetmezliği veya mezenterik iskeminin engellenmesi veya tedavi edilmesi için düşük doz dopaminin rutin kullanımıyla ilgili destekleyici veri yoktur. Genelde septik şokta böbreği korumanın en etkili yolu aşırı vazokonstriksiyondan kaçınarak MAP> 60 mmHg durumunun sağlanması gibi gözükmektedir.

2.6.1.5.3. Ek tedaviler

İntravenöz sıvı tedavisi ve vazopressör tedavinin optimize edilmesinden sonra ScvO₂ < % 70 kaldığı zaman inotropik tedavi veya eritrosit transfüzyonu gibi ek tedavileri düşünmek mantıklıdır.

• Inotropik tedavi

Kardiyak debisi azalmış hastalar için eğer yukarıda bahsedilen tüm girişimlerden sonra ScvO₂ < % 70 kalıyorsa inotropik tedavi denemesi garantilidir. (Bersten AD,1992, Rivers E,2001, Hollenberg SM,2004, Rhodes A, 2004, Dellinger RP,2008). İnotropik tedavi kardiyak indeksi normalin üstü değerlere artırmak için kullanılmamalıdır (Dellinger RP,2008). Alışıl gelmiş inotropik ajan dobutamindir (Dellinger RP,2013). Düşük dozlarda, dobutamin kan basıncının düşmesine sebep olabilir çünkü sistemik arterleri dilate eder. Ancak dozu arttıkça kan basıncı genellikle yükselir çünkü kardiyak debi vasküler dirençteki azalmaya oranla daha fazla yükselir.

• Kan ürünleri

-Eritrosit transfüzyonları

1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 300 ml bunun da yaklaşık 200 ml'si eritrositlerdir. Eğer devam eden kanama yoksa 1 ünite eritrosit süspansiyonunun hematokriti kabaca % 3, hemoglobini yaklaşık 1 g / dL yükseltmesi beklenir. Yoğun bakım hastalarında eritrosit süspansiyonu transfüzyonları için endikasyonlar şunlardır (Napolitano LM,2009) :

- Hemodinamik stabiliteyi bozan akut kanama (hemorajik şok)
- Yetersiz oksijen iletimiyle beraber olan akut kanama (soğuk vazokonstrikte deri, obtundasyon, huzursuzluk, oligüri veya anüri, laktik asidoz, 0,3'ten büyük oksijen ekstraksiyon oranı ve/veya 10-12 ml / kg / dk 'dan az oksijen iletimi

- Hemoglobin <7 g/dL

Kısıtlı transfüzyon YBÜ'deki hemodinamik olarak stabil medikal hastalar için güvenli gibi gözükmemektedir. YBÜ'deki hemodinamik olarak stabil hastalar için 7g/dl eşik değerinin kullanılması TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) çalışmasına ait veriler ile desteklenmiştir (Liu V,2013). Çeşitli çalışmalardaki sonuçlara göre iskemik kalp hastalığı olan hastalar haricindeki YBÜ hastalarında kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisi en az liberal transfüzyon stratejisi kadar etkili ve olasılıkla ondan daha iyidir (Hébert PC,1999, Hébert PC,2001).

Sepsisli hastalarda eritrosit transfüzyonu için ideal eşik değer bilinmemektedir (Vincent JL,2012). Ancak ağır hipoksi, kanama veya iskemik kalp hastalığı yoksa Hb eşik değeri olarak 7g/dL alınması ve transfüzyon hedefinin hemoglobini 7-9g/dL arası tutmak olması gerektiği 2012 sepsiste sağkalım kampanyasında önerilmiştir. Hedefe yönelik erken tedavi ScvO₂ 'yi yükseltmek için eritrosit transfüzyonlarını agresif bir şekilde kullanarak yarar sağlamıştır (Rivers E,2001). Ağır sepsis veya septik şoklu 1054 hasta ile yapılan bir başka çalışmada transfüzyon yapılan hastalarda mortalite riski daha az bulunmuştur (Park DW,2012). Ancak başka verilere göre yoğun bakım hastalarında transfüzyona daha temkinli yaklaşmak gerekmektedir (Hébert PC,1999). Bunun çeşitli açıklamaları vardır:

- Klinik sonuçlar eritrosit transfüzyonunun ne zaman yapıldığı ile ilişkili olabilir. HYET'te transfüzyonlar hastalığın sürecinde erken verilirken temkinli yaklaşan çalışmalarda geç verilir.
- Eritrosit transfüzyonlarının aşikâr faydası diğer girişimlere bağlı olabilir.Diğer bir deyişle eritrosit transfüzyonu HYET sırasındaki girişimlerin sadece bir tanesidir ve klinik faydanın diğer girişimlere bağlı olma ihtimali mümkündür (Rivers E,2001).
- Altta yatan koroner arter hastalığı kısıtlı kan transfüzyon ilkelerine ait kişisel toleransı etkileyebilir (Vincent JL,2012).

- Diğer kan ürünleri

Eritropoetin

Eritropoetin için başka bir endikasyon yoksa (kronik böbrek yetmezliği gibi) sepsis ve septik şokta anemi tedavisi için önerilmez.

Taze donmuş plazma (TDP)

Yoğun bakım hastalarındaki klinik sonuçlara TDP'nin etkisi klinik çalışmalarla araştırılmamıştır ancak profesyonel organizasyonlar koagülasyon faktörlerinin azaldığına dair kanıt varsa (PT, INR veya PTT'de artış) ve aktif kanama varsa veya cerrahi veya invazif işlemler öncesinde önerirler. Ayrıca kanaması olmayan ve hafif bozukluğu olan hastalarda TDP verilmesi protrombin zamanını düzeltmede genellikle başarısız olur. Yine kanamayan hastada daha ağır pıhtılaşma anormalliklerinin de düzeltilmesinin faydalı olduğuna dair hiçbir çalışma öneride bulunmamıştır. Özetle TDP'nin kanama yokluğunda veya yapılması planlanan invazif işlem yoksa sadece pıhtılaşmaya ait laboratuvar bulgularını düzeltmek için verilmesi önerilmez.

Antitrombin

2012 sepsiste sağkalım kampanyasında sepsis ve septik şok tedavisinde önerilmemiştir.

Trombosit süspansiyonları

2012 sepsiste sağkalım kampanyasında alınan kararlara göre ağır sepsiste trombosit değeri $\leq 10.000/mm^3$ olduğunda kanama yoksa bile profilaktik olarak verilmeli, $\leq 20.000/mm^3$ olduğunda kanama riski belirginse verilmeli, $\geq 50.000/mm^3$ ise aktif kanama varsa, cerrahi veya invazif işlem planlanıyorsa verilmelidir.

2.6.1.6. Takip değerlendirilmesi

Yukarıda tarif edilen girişimleri takiben iki sonuç ortaya çıkabilir:

- Agresif tedaviye rağmen hastada sürekli hipoperfüzyon ve ilerleyici organ yetmezliği meydana gelebilir.

Bu durumda yukarıdaki tedavilerin ve antimikrobiyal rejimin uygunluğu, septik odağın kontrolü, tanının doğruluğu ve beklenmeyen komplikasyonların veya eşlik eden sorunların (SVK takılmasını takiben pnömotoraks olması gibi) olaya dahil olup olmadığı tekrar değerlendirilmelidir.

- Hasta yukarıdaki girişimlere düzelmiş perfüzyon ve $> \%70$ ScvO₂ ile cevap vermiş olabilir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar parametreler yakın takip edilmelidir. Bu parametreler arasında kan basıncı, arteryel laktat, idrar çıkışı, kreatinin, trombosit sayısı, glaskow koma skalası, serum bilirübini, karaciğer enzimleri, oksijenizasyon (arter oksijen basıncı veya oksihemoglobin saturasyonu) ve mide

fonksiyonu yer alır(Tablo 2.10.). Bu değerlerden herhangi biri düzelmiyor veya kötüye gidiyorsa tekrar değerlendirme yapılması endikedir.

Tablo2.10.Sepsisli hastalarda organ sistem fonksiyonu takip parametreleri

Organ sistemi	Parametre
Solunum sistemi	PaO ₂ /FiO ₂ oranı
Böbrek sistemi	İdrar çıkışı ve serum kreatinin
Hematolojik sistem	Trombosit sayısı
Santral sinir sistemi	Glaskow koma skoru
Hepatobiliyer sistem	Serum bilirubini ve karaciğer enzimleri
Kardiyovasküler sistem	Kan basıncı, arteryel laktat
Gastrointestinal sistem	Gastrik intramukozal pH (pHi), ileus, nazogastrik aspiratta kan

Erken sepsiste laktatın çoğu olasılıkla organ hipoperfüzyonuna bağlı anaerobik metabolizmanın yan ürünüdür. HYET geleneksel tedaviye göre laktat değerlerini daha hızlı düşürür (Rivers E,2001). Ancak perfüzyon düzeltilmesinden sonra laktat varlığı devam eder ve bu olasılıkla anaerobik metabolizma harici sebeplere bağlıdır, ayrıca periferik dokulara oksijen taşınmasının artışı sonucu laktat değerleri düşmez (Forsythe SM,2000). Sonuç olarak perfüzyon düzelmesinin takibinde laktat değerleri genellikle yararlıdır ancak laktat değerinin artması perfüzyonun tekrar gözden geçirilmesini gerektirir.

Eğer hipoksi farklı organlar için saptanabilirse bu durum ideal olurdu çünkü birçok organdan üretilen bir maddenin ölçülmesi, tek bir organa ait anlamlı bir iskemi varlığını belirleyemez. Gastrik tonometri gastrik mukozal pCO₂'yi ölçerek indirekt olarak mide perfüzyonunu belirler. Gastrik - arteryel PCO₂ farkını hesaplayarak mide hipoksisini saptamak için kullanılabilir (Gutierrez G,1992,Poeze M,2005). Ama gastrik tonometri yaygın kullanılmamaktadır ve tedaviye başarılı bir şekilde yönlendirip yönlendirmeyeceği kesin değildir. Ek çalışma ve klinik denemelere ihtiyaç vardır.

2.6.2. Septik Odağın Kontrolü

Primer enfeksiyon odağı veya odaklarının çabuk belirlenmesi ve tedavisi esastır (Rangel-Frausto MS,1995, Wheeler AP,1999). Bu asıl tedavi edici girişimdir, diğer çoğu girişim sadece destekleyicidir.

2.6.2.1. Septik odağın belirlenmesi

Tanı kısmında da bahsedildiği gibi dikkatli bir hikâye ve fizik muayene sepsis kaynağı hakkında bize ipuçlar verebilir ve mikrobiyolojik değerlendirme için yol gösterebilir (Tablo 2.11.)

Tablo 2.11.Sık sepsis kaynaklarının değerlendirilmesi

Şüpheli bölge	Belirtiler/bulgular	Mikrobiyolojik değerlendirme
Üst solunum yolu	Farinks inflamasyonu + eksüda ± şişlik ve lenfadenopati	Aerobik kültür için boğaz sürüntüsü
Alt solunum yolu	Prodüktif öksürük, plöretik göğüs ağrısı, konsolidasyon düşündüren dinleme bulguları	İyi kalitede balgam, hızlı influenza testi, üriner antijen testi (pnömokok, lejyonella), korunmuş fırça veya bronkoalveoler lavaaj kantitatif kültürü
İdrar yolu	Ateş, urgency, dizüri, bel ağrısı	Pyüriyi gösteren idrar mikroskopisi
Vasküler kateterler : arteriyel, santral venöz	Giriş yerinde kızarıklık veya akıntı	Kan kültürü (kateterden ve periferik bir bölgeden), kateter ucu kültürü (eğer çıkarıldıysa)
Kalıcı plevral kateter	Giriş yerinde kızarıklık veya akıntı	Plevral sıvı kültürü (kateterden), kateter ucu kültürü (eğer çıkarıldıysa)
Yara veyayanık	İnflamasyon, ödem, eritem, iltihap akması	Akan iltihabın gram boyaması ve kültürü (yara kültürügüvensiz)
Deri/yumuşak doku	Eritem, ödem, lenfanjit	Akan iltihap veya vezikül sıvısı kültürü (doku aspirat rolü kanıtlanmamış)
Santral sinir sistemi	Meningeal irritasyon bulguları	BOS mikroskobi, protein, glikoz, kültür, bakteriyel antijen testi
Gastrointestinal	Karın ağrısı, distansiyon, diyare,kusma	Salmonella, Shigella, Campylobacter için gaita kültürü
Intraabdominal	Spesifik abdominal belirtiler/bulgular	Perkütan veya cerrahi olarak boşaltılan abdominal sıvı koleksiyonlarının aerobik ve anaerobik kültürü
PDkateteri	Bulanık PD sıvısı, karın ağrısı, ateş	PD sıvısı hücre sayımı ve kültürü
Genital yol	Kadın: Alt karın ağrısı, vajinal akıntı Erkek: Dizüri, sık idrar, urgency, sıkışma tipi inkontinans, bulanık idrar, prostat hassasiyeti	Kadın: Endoservikal ve yüksek vajinal sürüntüler(seçici besiyerine) Erkek: İdrar gram boyama ve kültürü
Eklem	Ağrı, ısı artışı, hareket açıklığında azalma	Artrosentez sıvısından hücre sayımı, gram boyama ve kültür

BOS : Beyin omurilik sıvısı PD: periton diyalizi

(Uyarlanan kaynak : Cohen J, Microbiologic requirements for studies of sepsis. In: Sibbald WJ, Vincent JL (eds), Clinical Trials for the Treatment of Sepsis, Springer-Verlag, Berlin, 1995, p.73)

Örnek olarak travma veya cerrahi sonrası ortaya çıkan sepsis sıklıkla yaralanma alanı veya cerrahi alandaki enfeksiyona bağlı ortaya çıkar. Kolon cerrahisi sonrası sepsis belirti ve bulguları saptanan hastada antibiyotik tedavisi hem gram-negatif enterik basilleri hem de anaeroplara kapsmalıdır. Üriner veya vasküler kateter varlığı bunların sepsis kaynağı olma ihtimalini artırır. Örneğin; hastanede yatan ve uzun süredir üretral kateteri bulunan bir hastada sepsis geliştiğinde gram-negatif enterik basiller akla gelmelidir. Kalıcı santral venöz kateteri olan bir hastada ise sepsis ilk planda S. aureus veya KNS'ye bağlı olacaktır. Uzun süredir hastanede yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan bir hastada ek olarak Candida cinsi mantarların sepsis nedeni

olabileceği hatırlanmalıdır. YBÜnde yatan, profilaktik olarak H₂ reseptör antagonisti ilaçlar verilen, entübe edilmiş bir hastada gelişen pnömoni ve sepsis tablosunda etken mikroorganizmalar hastane florasından kaynaklanan ve hastanın üst gastrointestinal sisteminde kolonize olan gram-negatif bakteriler olacaktır.

Olası enfeksiyon alanlarından alınan materyallerde yapılan gram boyamada, kültür sonuçları beklenirken enfeksiyon etyolojisi açısından ipuçları yakalanabilir. Örnek olarak idrarda rutin olarak gram boyama ve kültür bakılmalıdır, produktif öksürüklü birinde balgam incelenmelidir ve postoperatif bir hastada ultrasonografi veya radyolojik görüntüleme eşliğinde perkütan olarak intraabdominal kolleksiyon örnekleme yapılmalıdır. Kan iki farklı ven bölgesinden alınmalı ve standart kan kültür besiyerine (aerobik ve anaerobik) ekilmelidir. Vasküler kateteri olan hastalarda kan hem kateterden hem başka bir bölgeden alınmalıdır (Dellinger RP,2013). Kan kültürleri antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce en az iki tercihen üç set kan kültürü farklı ven giriş bölgesinden alınmalıdır. Kan kültürünün alınma tekniği, sayısı ve alınan kan volümü bakteremi saptanmasında kültür alınma zamanlamasından daha önemli faktörlerdir. Kan kültürü başına en az 10 ml tercihen 20 ml kan alınmalıdır. Kan kültürü alınması sırasında ateş olması bakteremi varlığı için sensitif veya spesifik değildir. Bir çalışmada kültür numunesi toplanma zamanlaması ile kan kültürünün pozitif gelme ihtimali arasında ilişki gözlenmemiştir (Riedel S,2008). İnvaziv candida veya aspergillus enfeksiyonundan şüphelenildiği durumda eğer mümkünse 1,3 beta-D-glukan, galaktomannan ve anti-mannan antikoları için yapılacak serolojik çalışmalar bu fungal enfeksiyonlar için erken kanıt sağlayabilir (Dellinger RP,2013).

İvedi bir şekilde ağır sepsis veya septik şok tanısı koyduran tek bir test yoktur. Ancak değişik laboratuvar testleri aktif bakteriyel enfeksiyon için tanısal belirteçler olarak çalışılmıştır ve halen araştırılmaktadır (Annane D,2005):

- Artmış serum PCT değerleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsisle ilişkilidir (Clec'h C,2006, Ruiz-Alvarez MJ,2009). Buna rağmen 18 çalışmanın meta analizine göre PCT sepsisi nonseptik sistemik inflamasyondan çok zayıf ayırabilmiştir (%71 duyarlılık ve özgüllük) (Tang BM,2007) ve başka 6 çalışmanın metaanalizine göre PCT değerlerine dayanan klinik algoritmaların kullanılması mortaliteyi etkilememiştir (Schuetz P,2011).
- Çözünbilir TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) bakteriyel ürünlerin varlığında spesifik olarak upregüle edilen immunglobulin süper ailesinin

bir üyesidir. Bu maddenin plazma konsantrasyonları sepsisli hastalarda artar (Gibot S,2004, Gibot S,2005). Küçük bir çalışmada artmış TREM-1 değerleri bakteriyel sepsis tanısı için hem duyarlı hem özgül bulunmuştur. (sırasıyla % 96 ve 89) (Gibot S,2004). Ancak bu araştırmayı takiben yapılan bir prospektif kohort çalışmasında artmış TREM-1 değerlerinin sepsis tahmininde % 53 duyarlılık, %86 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (Gibot S,2012). TREM-1'in düzenli takibi sepsis tanısı konmuş hastalarda prognostik bilgi sağlayabilir (Gibot S,2005).

●Polimorfonükleer lökositlerdeki artmış CD 64 ekspresyonu hücrel aktivasyonu gösterir ve sepsisli hastalarda meydana geldiği gösterilmiştir (Cardelli P,2008, Groselj-Grenc M,2009). 300 yoğun bakım hastasını içeren bir prospektif kohort çalışmada artmış CD64 ekspresyonusepsisi % 84 duyarlılık ve % 95 özgüllük ile tahmin etmiştir (Gibot S,2012).

CD 64, TREM-1 ve PCT'e göre daha üstün bulunsa da bu üç değer kombinasyonu herbirinin tek başına olduğundan daha değerlidir. Ancak böyle biyobelirteçlerin klinik kullanışlılığı hala erken safhalarında ve ileriye hazırlık niteliğinde kabul edilmelidir. Dolayısıyla ek klinik araştırmalar yapılan kadar bu biyobelirteçler sepsis tanısı koymak için rutin olarak kullanılmamalıdır.

2.6.2.2. Enfeksiyon eradikasyonu

Ağır sepsis ve septik şokta başarılı tedavi için aktif enfeksiyonun hızlı ve etkin tedavisi esastır (Dellinger RP,2013). Kaynak kontrolü (mikrobiyal çoğalmayı ve enfeksiyonu tedavi etmek veya ortadan kaldırmak sebebiyle bir enfeksiyon odağını yok etmek için alınan fiziksel önlemler)sağlanmalıdır çünkü drene edilmemiş bir enfeksiyon odağı sadece antibiyotiklere cevap vermeyebilir. (Tablo2.7.). Örnek olarak potansiyel olarak enfekte olan yabancı cisimler (ör. damar erişim cihazları) mümkünse çıkarılmalıdır ve abseler cerrahi veya perkütan olarak boşaltılmalıdır. Bazı hastalarda geniş çapta yumuşak doku debritleme veya amputasyon gerekir, ağır vakalarda mesela fulminan Clostridium difficile kolitinde kolektomi gerekebilir (Seder CW,2009).

2.6.2.3. Antimikrobiyal rejim

Uygun kültürler alındıktan sonra düşük mortaliteyle ilişkili olduğu için intravenöz antibiyotik tedavisi hızlı bir şekilde başlanmalıdır (Gaietski DF, 2010). Antibiyotik seçimi karışık olabilir ve birtakım koşullara göre belirlenmelidir; bunlar arasında hastanın hikayesi (ör. son zamanlarda alınan antibiyotikler (Johnson MT, 2011)

komorbiditeleri, enfeksiyon kökeni (ör.toplum veya hastane kökenli), gram boyama verileri ve lokal direnç paternleri yer alır (Sibbald WJ,1995, Verhoef J,1996, Dellinger RP, 2008).

Uygunsuz ve yetersiz antimikrobiyal tedavi (patojenin sonradan in vitro olarak dirençli olduğunun gösterildiği antibiyotiklerle tedavi) kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (Garnacho-Montero J,2003, Kumar A,2009) ve mortaliteyi artırır (Leibovici L,1997). Antimikrobiyal tedaviye başlanmasındaki gecikme, ufak gecikmeler bile (ör. 1saat), kötü sonuçlara yol açar. 2731 septik şoklu hastaya ait retrospektif bir analizde uygun antimikrobiyal tedaviye başlama zamanının en güçlü mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (Kumar A,2006).

Potansiyel patojen veya enfeksiyon kaynağı acil belirlenemediği zaman hem gram-pozitif hem gram-negatif bakterileri hedef alan geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Ağır sepsis veya septik şokta başlangıçta ampirik antibiyotik seçimi için az sayıda kılavuz vardır. S. aureus enfeksiyonunun erken döneminde tedavi edilmezse belirgin morbiditeye yol açar (McDonald JR,2005).MRSA'nın sadece hastanede değil toplum içinde yaşayan son zamanlarda hastanede yatış öyküsü olmayan insanlarda da sepsis etkeni olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır (Fridkin SK,2005, Miller LG,2005). Bu sebeplerden ötürü sepsisle gelen ve etyolojisi belli olmayan ağır hastalarda MRSA sepsisi tanısı dışlanana kadar intravenöz vankomisin (böbrek dozunda) verilmesi mantıklı gibi gözükmektedir. Dirençli veya virülan MRSA'lı hastalarda veya vankomisin kontrendikasyonu varsa vankomisine potansiyel alternatif ajanlar (ör. non pulmoner MRSA için daptomisin, linezolid, seftarolin) düşünülmelidir. (seftarolin MRSA'ya etkili 5. kuşak sefalosporindir ancak ülkemizde yoktur.)

Kullanılacak antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri enfeksiyon bölgesinde yeterli ve etkin konsantrasyona ulaşmaya uygun olmalıdır. Örneğin; biliyer kökenli sepsis olgularında safrayla atılımı yüksek oranlarda gerçekleştiğinden, bir üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriakson uygun bir seçimdir. Ancak aynı hastada tablo biliyer obstrüksiyon sonucu geliştirse, seftriakson bu defa esas olarak renal yolla atılmaya başlayacağından tedavide uygun bir seçim olmayacaktır. Benzer şekilde gram-negatif pnömonisi ve sepsisi olan bir hastada etken bakterinin vitro olarak duyarlı gözükse bile akciğerlere geçişi iyi olmayan bir aminoglikozid grubu antibiyotik enfeksiyon odağını ortadan kaldıramayacak, ancak hastadaki bakteremiye etkili olabilecektir. Aminoglikozidlerin beyin omurilik sıvısına geçişlerinin yetersiz olmasından ötürü,

sepsis ve eşlik eden bir menenjit tablosunda parenteral kullanımlarına ek olarak mutlaka intratekal yolla da verilmeleri gereklidir (Rahal JJ Jr,1974).

Uptodate'e (www.uptodate.com) göre; eğer pseudomonas ön tanıda yoksa, vankomisin + aşağıdakilerden bir tanesi kombine edilir:

- Sefalosporin, 3. Jenerasyon (seftriakson veya sefotaksim)
- Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin klavulanat)
- Karbapenem (imipenem, meropenem)

Eğer pseudomonas ön tanıda varsa, vankomisin + aşağıdakilerden iki tanesi kombine edilir:

- Antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim)
- Antipsödomonal karbapenem (imipenem, meropenem)
- Antipsödomonal beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü(piperasilin-tazobaktam, tikarsilin klavulanat)
- İyi antipsödomonal aktiviteye sahip florokinolon(siprofloksasin)
- Aminoglikozid (gentamisin, amikasin)
- Monobaktam (aztreonam)

Aynı gruptan iki ajanın örneğin iki beta laktamın seçilmesinden sakınılmalıdır. Ampirik antibiyotik rejimi seçerken duyarlılık paternleri önemlidir. Kültür sonuçları ve antimikrobiyal duyarlılık verileri elde edildikten sonra ilk antibiyotik rejimi sonrasında klinik gelişme olsa bile tedavinin patojen ve duyarlılığı hedeflemesi gereklidir. Gram-negatif patojenler eskiden beri farklı antibiyotik sınıfından iki ajanla tedavi edilmiştir ancak çeşitli klinik çalışmalarda ve iki meta analizde kombinasyon tedavisinin 3. kuşak sefalosporin veya bir karbapenemle yapılan monoterapiye karşı genel etkinlik açısından üstünlüğü gösterilememiştir (Rubinstein E,1995, Leibovici L,1997, Paul M,2006). Dahası bir meta analizde ikili antibiyotik tedavisinin yan etki insidansını artırdığı bulunmuştur (Paul M,2004,Paul M,2006). Bu sebeple kanıtlanmış etkinliğe ve en az yan olası toksisiteye sahip tek bir ajan kullanılmalıdır (nötropenik hastalar veya ağır sepsis sebebi olarak Psödomonas enfeksiyonunun bilindiği veya şüphelenildiği hastalar hariç) (Safdar N,2004, Dellinger RP,2008).

Seçilen antibiyotik rejiminden bağımsız olarak hastalar toksisite, tedaviye yanıt ve nazokomiyal süperenfeksiyon gelişimi açısından yakın olarak izlenmelidirler (Marshall J,1995). Sepsis ve septik şoklu erişkin hastalardaki antibiyotik de-eskalasyonunun (sonuçlara göre başlangıç tedavisinin spektrumunu daraltma) güvenliğini test eden yayınlanmış randomize kontrollü çalışma yoktur (Silva BN,2013). Tedavi süresi tipik olarak 7-10 gündür ancak yavaş klinik cevap veren, enfeksiyon odağı drene edilemeyen veya immünolojik bozuklukları olan hastalarda daha uzun süre antibiyotik verilmesi uygun olabilir (Dellinger RP,2008). Nötropenik hastalarda nötropeni düzelene veya planlanan antibiyotik süreci bitene kadar (hangisi uzun sürerse) antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Nötropenik olmayan hastalarda enfeksiyon iyi bir şekilde dışlandığı zaman kolonizasyonu veya ilaç dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon ve diğer patojenlerle süper enfeksiyonu en aza indirmek antibiyotikler kesilmelidir.

2.6.3. Sepsis Ve Septik Şokta Ek Tedaviler

Glikokortikoidler

Sepsiste uzun süreden beri tedavi ajanı olarak araştırılmıştır çünkü sepsis patogenezinde yoğun ve potansiyel olarak zararlı konak inflamatuvar cevabı rol alır. Adrenal kortizol rezervinin ve vücuttaki kortikosteroid aktivitenin belirlenmesi için plazma kortizol konsantrasyonu ve ACTH stimülasyonuna yanıtın ölçülmesi yoğun bakım hastalarında güvenilir değildir. Septik şok sırasındaki suboptimal kortizol üretimi fonksiyonel adrenal yetmezlik, rölatif adrenal yetmezlik veya kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliği (CIRCI) olarak isimlendirilir. Şok olmayan veya az şiddetli septik şok olanlarda (sıvı ve vazopressör tedavi ile hemodinamisi stabil hale gelenler olarak tanımlanır) kortikosteroid tedavisi faydalı gözükmemektedir. Bazı çalışmalara göre kortikosteroid tedavisi en çok ağır septik şoklu hastalarda (1 saatlik uygun sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen sistolik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır) faydalıdır. 2012 sepsiste sağkalım kampanyasına göre intravenöz kortikosteroid tedavisi (200 mg / gün hidrokortizon) ağır septik şoklu erişkin hastalara uygulanmalıdır. 5-7 gün boyunca uygulanır ve klinik cevaba göre azaltarak kesilir. Fludrokortizon önerilmez. Kortikosteroid tedavisi alacak septik şoklu hastaları belirlemede ACTH stimülasyon testine yanıt kullanılması önerilmez.

Beslenme

Beslenme desteğinin yoğun bakım hastalarında vücut ağırlığı ve orta kol kas kitlesi gibi beslenmeyle ilgili klinik sonuçları geliştirdiği konusunda fikir birliği vardır. Ama beslenme desteğinin önemli sonuçları iyileştirip iyileştirmediği (mekanik ventilasyon süresi, hastanede kalma süresi, mortalite gibi) ve ne zaman beslenme desteği başlamak gerektiği kesin değildir. 2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre ağır sepsis /septik şok tanısı konduktan sonraki 48 saat içinde tolere ediliyorsa oral veya gerekirse enteral beslenme sağlanmalıdır, sadece iv glikoz verilmemelidir. İlk hafta tam kalorik beslenmeden kaçınılmalı düşük doz (günlük 500 kalori) beslenme tercih edilmelidir. Sadece total parenteral nutrisyon verilmemeli enteral beslenme ile kombine edilmelidir.

Glikoz kontrolü ve insülin tedavisi

Diyabet tanısından bağımsız olarak hiperglisemi ve insülin direnci yoğun bakım hastalarında sık görülür. Kritik hastalıkla ilişkili hiperglisemi (stres hiperglisemisi veya stres diyabeti) birçok faktörün sonucudur. Bu faktörler arasında kortizol, katekolamin, glukagon, büyüme hormonu, glikoneogenez ve glikojenoliz artışı yer alır (McCowan KC,2001). İnsülin direnci de hiperglisemiye katkıda bulunabilir, YBÜ hastalarının %80'inden fazlasında gösterilmiştir (Saber F,2008). Medikal ve cerrahi yoğun bakım hastalarında hiperglisemik olanlarda mortalitenin normoglisemik olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Krinsley JS,2003, Falciglia M,2009). Uptodate önerilerine göre;

- 1. Kan şekeri hedefi 140-180 mg/ dL olmalıdır. Bunu destekleyen kanıtlar vardır;**
 - Kan glikoz değerinin 180-200 mg/dL'den fazla olması olarak tanımlanan hiperglisemi kötü klinik sonuçlara yol açar.
 - Hedef değerin 80- 110 mg/dL olduğu intensif insülin tedavisinde ağır hipoglisemi insidansı belirgin olarak artar.
 - NICE-SUGAR çalışmasında (151) kan glikoz değeri 140-180 mg/dL olarak hedeflenen hastalarda belirgin olarak daha az mortalite ve hipoglisemi insidansı gözlenmiştir.
- 2. Hedef kan glikoz aralığına ulaşmak için ilk olarak glikoz içeren intravenöz sıvıların kullanımından kaçınmak ve sadece gerekli olduğu zaman insülin yapmak gereklidir (Heyland DK,2003).YBÜ hastalarında glisemi kontrol için evrensel olarak kabul edilmiş insülin rejimi yoktur. Ancak uzamış hipoglisemiden korunmak için insülin infüzyonları ve aralıklı olarak kısa etkili insülinler tipik olarak kullanılır (Jacobi J,2012)**

3. Hedef değeri yakalamak ve hipoglisemiden korunmak için dikkatli kan şekeri takibi gereklidir.

4. YBÜ’de akut hastalık düzeldiği zaman uzun etkili insüline geçişin enteral olarak beslenen hastalarda güvenli olduğu gösterilmiştir (Dickerson RN,2013).

Periferik soğutma

Yapılan az sayıda çalışmada periferik soğutma uygulamanın uygulamamaya göre üstün olduğu bulunmuştur ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renal replasman tedavisi

2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre;

1. Ağır sepsis ve akut böbrek yetmezlikli hastalarda sürekli renal replasman tedavileri ve aralıklı hemodiyaliz eşdeğerdir.
2. Hemodinamisi kararsız olan septik hastalarda sıvı dengesini sağlamak için sürekli tedaviler kullanılmalıdır.

Bikarbonat tedavisi

2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre; bikarbonat tedavisinin klinik sonuçlarını içeren bir çalışma olmadığı için hipoperfüzyona bağlı laktik asidemili pH ≥ 7.15 olan hastalarda hemodinamiyi düzeltmek veya vazopressör ihtiyacını azaltmak için verilmesi önerilmez.

Derin ven trombozu profilaksisi

2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre;

1. Ağır sepsisli hastalar ilaçla günlük venöz tromboemboli profilaksisi almalıdır.
2. Bu profilaksi subkutan günde bir düşük molekül ağırlıklı heparinle yapılmalıdır. Eğer kreatinin klirensi <30 mL/dk ise deltaparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinin renal metabolizması az olan başka bir formu veya standart heparin kullanılmalıdır.
3. Eğer imkân varsa ağır sepsisli hastalar ilaç tedavisi ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazı kombine edilerek tedavi edilmelidir.
4. Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan septik hastalara (ör: trombositopeni, ağır koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda geçirilmiş intraserebral kanama) ilaçla profilaksi verilmemelidir ancak kontrendike değilse mekanik profilaktik tedavi verilmelidir. (aralıklı kompresyon cihazları veya dereceli kompresyon çorapları) Kanama riski azaldığı zaman ilaç profilaksisine başlanmalıdır.

Stres ülser profilaksisi

2012 sepsiste sağ kalım kampanyasına göre ;

1. Kanama açısından risk faktörü olan ağır sepsis ve septik şok hastalarına H₂ blokörü veya proton pompa inhibitörü ile ülser profilaksisi yapılmalıdır.
2. Profilaksi mümkünse proton pompa inhibitörleri ile yapılmalıdır.
3. Kanama açısından risk faktörü olmayanlar profilaksi almamalıdır.

2.6.4.Sepsiste Etkin Olmayan Ve Araştırılmakta Olan Tedaviler

2.6.4.1. Araştırılmakta olan tedaviler

Sepsis için hayvan modellerinde denenmiş bazı potansiyel tedaviler umut vericidir ancak henüz hepsi insanda araştırılmamıştır. Araştırılmalarda ise çelişen sonuçlar bulunmaktadır.

Doğal bağışıklığın inhibisyonu

TLR- 4 antagonistleri => E5564 (Eritoran), TAK 242(Resatorvid)

TLR -2 inhibitörü (anti TLR-2)

Gastrointestinal bariyerin düzeltilmesi

Talaktoferrin anti-infektif ve anti-inflamatuar özelliklere sahip bir glikoproteindir. Olasılıkla gastrointestinal mukozanın bariyer özelliklerini düzeltir.

İntravenöz immunglobulin (İVİG)

Poliklonal İVİG'in endotoksini bağlayarak sepsisli hastalara yarar sağlayacağı ileri sürülmüştür. Tüm araştırmalar değerlendirildiğinde poliklonal İVİG'in sepsis hastalarına verilmesini önermek için kanıtlar yetersizdir (Dellinger RP,2012).

Endotoksin inaktivasyonu veya uzaklaştırılması

Endotoksini bağlayıcı bir kolon aracılığı ile hemoperfüzyon

- Polimiksin – B endotoksine karşı yüksek afiniteli bir antibiyotiktir. 64 ağır sepsis ve septik şok hastası ile yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada bir gruba klasik tedavi bir gruba da klasik tedaviye ek olarak polimiksin B fiber kolonu aracılığıyla hemoperfüzyon yapılmıştır. Hemoperfüzyon grubundaki hastalarda 28 günlük mortalite oranı daha düşük bulunmuş olup dahası sadece bu grupta

MAPartmış, vazopressör ihtiyacı azalmış ve 72. saatteki hastalık şiddeti azalmıştır (Cruz DN,2009).

•Plazma veya tam kan değişimi: Vaka serileri ve gözlemsel çalışmalarda endotoksinin bu yöntemlerle uzaklaştırılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir (Van Deuren M,1992, Stegmayr BG,1996).

İnterferon-gama

Sepsisin geç döneminde monosit fonksiyonunda bir azalma izlenmiştir, bu da yaşamı tehdit eden sekonder enfeksiyonlara yol açar. Bu izleme dayalı olarak sepsisli hastalara interferon gama verilen bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada monosit fonksiyonlarının düzeldiği gözlenmiştir (Döcke WD,1997).

Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)

GM-CSF (sargramostim, molgramostim) granülosit, eritrosit, megakaryosit ve makrofajların progeniter hücrelerinin olgunlaşmasını ve matür nötrofil, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T lenfositler ve plazma hücrelerini de uyaran bir sitokindir. Sepsisteki kullanımının faydaları çeşitli klinik çalışmalarla araştırılmıştır (Presneill JJ,2002, Orozco H,2006, Meisel C,2009) ancak daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır bu yüzden sepsiste rutin olarak kullanılması için daha erkendir.

İmmunmodülasyonun artırılması

Çekal ponksiyon yapılarak sepsis oluşturulan bir hayvan deneyinde peritonit gelişiminden 8 saat sonra bile verilince MIF 'e karşı olan antikorların ölümü engellediği gösterilmiştir (Calandra T,2000). Mekanizması kesin değildir ancak MIF inhibisyonu endojen glikokortikoidlerin immunmodülatör etkilerini onarıyor veya artırıyor olabilir (Martin TR,2000). Artmış MIF değerlerinin sepsisli insanlarda kötü sonuçlar ile orantılı olduğu bilinmektedir ancak MIF inhibisyonunun etkisi insanda araştırılmamıştır (Martin TR,2000, Bozza FA,2004).

Proinflamatuvar gen ekspresyonunun inhibisyonu

Belli proinflamatuvar genlerin (IL-2, INF gama, TNF beta) ekspresyonunun bakteriyel süper antijeni ile uyarılmasını T hücre aktivasyonunu kısıtlayarak inhibe eden sentetik bir peptid geliştirilmiştir. Ancak insanlarda test edilmemiştir.

Hemofiltrasyon

Hemofiltrasyonun proinflamatuvar molekülleri uzaklaştırarak klinik sonuçları iyileştirebileceği fikri ortaya atılmıştır. İlk çalışmalar sepsisteki akut böbrek yetmezliği tedavisinde yüksek volümlü hemofiltrasyonun klasik hemodiyalize karşı üstün olduğunu gösterse de (Piccinni P,2006, Borthwick EMJ,2013) diğer çalışmalarda (Payen D,2009, Joannes-Boyau O,2013) hemofiltasyonun üstünlüğü gösterilememiştir.

Heparin

Heparinin anti trombotik ve immunmodülasyon yapan etkileri vardır, her iki etkiden dolayı sepsiste heparin tedavi için iyi bir adaydır. Septik şokluları içeren retrospektif kohort çalışmasında intravenöz terapötik heparin azalmış mortaliteyle, vazoaktif ilaçların kesilmesiyle ve mekanik ventilasyondan ayrılma ile ilişkilendirilmiştir. Major kanama riski veya transfüzyon ihtiyacı artmamıştır (Zarychanski R,2008). Bu çalışmadan sonra 319 sepsisli hastayı içeren düşük doz intravenöz heparin (saatte 500 ünite) kullanılan randomize bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada klinik sonuçlarda düzelmeye görülmemiştir (Jaimes F,2009). Heparinin düşük doz olmasından dolayı bu sonuca ulaşıldığı düşünüldüğü için sepsisli hastalarda değişik dozlarda heparinin karşılaştırmasını yapacak bir çalışma yürütülmektedir.

Nalokson

Dolaşan kan hacminin azalması ve damar direncinin değişmesi ne ilişkin şok hallerinde özellikle hipotansiyon beta endorfin salınır. Beyin, kalp, sindirim kanalı, böbrek, adrenal bezler ve diğer yapılardaki opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Beta endorfinin tansiyonu düşürme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Beta endorfin antagonisti olan naloksonun sepsisli hastalarda tansiyonu yükseltici etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Üç randomize çalışmanın bir meta-analizinde naloksonun hemodinamiyi düzelttiği ancak vaka ölüm oranını düzeltmediği gözlemlenmiştir (Boeuf

B,1998). Pulmoner ödem, hipertansiyon ve nöbet gibi yan etkileri olmuştur (Rock P,1985). Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pentoksifilin

Fosfodiesteraz inhibitörüdür. Sepsiste azalmış eritrosit şekil değiştirme yeteneği ve artmış eritrosit agregasyonu olur. Bu etkiler belki pentoksifilinle azaltılabilir. Pentoksifilin ayrıca nötrofil adezyon ve aktivasyonunu inibe eder ve endotoksinle indüklenen proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu modüle eder. 51 cerrahi hastayla yapılan bir çalışmada çoklu organ yetmezliği skorunu ve PaO₂/FiO₂ oranını düzeltmiş ancak 28 günlük mortaliteyi etkilememiştir (Staubach KH,1998).

Statinler

HMG CoA redüktaz inhibitörüdür. Anti-inflamatuvar özellikleri vardır; endotoksinin indüklediği TLR-4 ve TLR-2 up regülasyonunu baskılar. Statinlerle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir, bunu ortadan kaldırmak için farklı randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır.

Beta-blokaj

Kısa etkili beta blokaj septik şokta ortaya çıkan sempatik adrenerjik cevaba ait zararlı etkileri hafifletebilir. 154 septik şoklu hasta ile yapılan ve esmolol verilenler ile kontrol grubundan oluşan tek merkezli bir çalışmada (Morelli A,2013) esmolol alanlarda 96 saatte şu noktalarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir: Bazal kalp hızı daha çok azalmıştır, sol ventrikül atım yük indeksi daha fazla olmuştur, daha az miktarda vazopressörlere ve sıvı tedavisine ihtiyaç duyulmuştur; ayrıca metabolik değişkenler (ör. laktat ve pH), son organ fonksiyon belirteçleri (ör. GFR) ve 28 günlük mortalite oranında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak yine de bu bulguların ileri değerlendirilmesi ve başka çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.6.4.2. Etkif olmayan tedaviler

Araştırılan bazı potansiyel tedaviler klinik sonuçları düzeltememiş veya klinik zarara yol açmıştır. Rekombinan insan aktive protein C (APC)(drotrekogin alfa) fibrinolizi uyarır ve trombozu inibe eder. APC'nin çoklu organ yetmezliğinde etkisi olan prokoagülan cevabı modüle etmesinden dolayı sepsisli hastalarda fayda sağlayacağı öngörülmüştür. Ancak ilk başlardaki umut verici verilerin aksine ağır sepsis

ve septik şok hastalarında sağkalımı artırdığı onaylanmamıştır ve ilaç piyasadan kaldırılmıştır (Martí-Carvajal AJ,2012). Diğer tedaviler aşağıdaki gibidir:

- TLR-4 antagonisti, TAK 242 (Resatorvid)
- İnsan anti-endotoksin monoklonal antikoru, HA-1A
- İnsan anti-Enterobacteriaceae ortak antijeni (ECA) monoklonal antikoru
- Alkalen fosfataz
- Granülosit koloni stimüle edici faktör (filgrastim, G-CSF)
- Anti-TNF monoklonal antikoru
- TNF reseptör antagonisti
- IL-1 reseptör antagonisti
- Antitrombin (önceden antithrombin III olarak bilinirdi)
- Rekombinan insan doku faktör yolak inhibitörü (tifakogin)
- İbuprofen
- N-asetilsistein
- NO inhibitörleri
- Bradikinin antagonisti (deltibant)
- Büyüme hormonu
- İntravenöz selenyum desteği

2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Sepsis şiddetini ve dolayısıyla sonucu etkileyen klinik özellikler arasında konağın enfeksiyona cevabı, enfeksiyonun tipi ve yeri ve antimikrobiyal tedavinin çeşidi ve zamanlaması yer alır.

2.7.1. Konak cevabı

Konak inflamatuvar cevabındaki anormallikler ağır hastalığa ve mortaliteye yatkınlığı belirleyebilir. Örnek olarak hipotermi (ateş üretememe) ve lökopeniverilebilir (Kreger BE,1980, Knaus WA,1992).519 sepsisli hastayı içeren bir çalışmada ateş üretememe (35,5 °C altı vücut sıcaklığı) sepsisten ölenlerde sepsisten kurtulanlara göre daha siktir (% 17'ye karşı % 5) (Knaus WA,1992). Benzer olarak gram-negatif sepsisli 612 hastalık bir çalışmada lökopeni (lökosit değerinin 4000/mm³'ten az olması) ölenlerde yaşayanlara göre daha sık gözlenmiştir (% 15'e karşı % 7)(Kreger

BE,1980).Sepsise ait klinik sonuçları belirleme de bir hastanın komorbiditeleri ve fonksiyonel sağlık durumu da önemlidir (Knaus WA,1992). Mortalite için risk faktörleri arasında yeni tanı atriyal fibrilasyon (Walkey AJ,2011) , 40 üstü yaş (Angus DC,2001) ve AİDS (Poutsika DD,2009), karaciğer hastalığı (O'Brien JM Jr,2007), kanser(Danai PA, 2006), alkol bağımlılığı (O'Brien JM Jr,2007)ve/veya immunsupresyon (Poutsika DD,2009) gibi komorbiditeler yer alır. Yaş olasılıkla komorbid hastalıklar, bozulmuş immünolojik cevaplar, malnutrisyon, bakım evlerinde potansiyel dirençli patojenlere karşı artmış maruziyet ve kalıcı kateter ve santral venöz yollar gibi medikal cihazların kullanımında artışla ilişkisinden dolayı mortalite için bir risk faktörüdür (Danai PA,2006, Danai PA,2007, Netea MG,2011).

2.7.2. Enfeksiyon odağı

Sepsisli hastalardaki enfeksiyon odağıgidişatı belirleyen önemli bir etken olabilir çünkü üriner sistem enfeksiyonu kaynaklı sepsis genellikle en düşük mortalite oranına sahiptir (Krieger JN,1983, Knaus WA,1992). Bir çalışmada enfeksiyon kaynağı belli değil iken veya gastrointestinal veya pulmoner kaynaklı iken sepsise bağlı mortalite oranı %50-55 arasında, buna karşılık enfeksiyon üriner sistem kaynaklı ise bu oran %30 olarak bulunmuştur (Krieger JN,1983). Bir çalışmaya göre ağır sepsisli hastaların yaklaşık %50'si tanı esnasında bakteremiktir (Bone RC,1989). Bu çalışmadaki bulgu, sepsislilerde %17, septik şoklularda %69 olmak üzere sepsisten septik şoka doğru kademeli olarak artan pozitif kan kültürü insidansı saptanan 85,750 hastane başvuru bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur (Brun-Buisson C,1996). Amapozitif bir kan kültürü varlığı veya yokluğu gidişatı etkilemiyor gibi görünmektedir ve bu durumprognozun enfeksiyon şiddetinden çok sepsis şiddeti ile daha yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Brun-Buisson C,1996, Zahar JR,2011)

2.7.3. Enfeksiyon çeşidi

Nazokomiyal patojenlere bağlı sepsiste toplum kaynaklı patojenlere göre mortalite oranı daha yüksektir (Shorr AF,2006, Labelle A,2012). Artmış mortalite MRSA ve MSSA, candida ve candida harici mantar, pseudomonas ve polimikrobiyal enfeksiyonlara bağlı kan dolaşım enfeksiyonları ile ilişkilidir (Shorr AF,2006). Kan dolaşım enfeksiyonları ağırlaştıkça (yani ağır sepsis-septik şok) patojenlerin gram-negatif-pozitif bakteriler oluşundan bağımsız olarak sonuçlarbenzerdir (Bone RC,1987).

2.7.4. Antimikrobiyal tedavi

Uygun antibiyotik tedavisinin (patojenin duyarlı olduğu antibiyotikler) bakteremik sepsiste faydalı etkileri çalışmalarda gösterilmiştir (Kreger BE,1980, Zahar JR,2011). Bir rapora göre uygun ve erken antibiyotik tedavisinin mikroorganizmaların dirençli olduğu antibiyotik tedavisine kıyasla mortalite oranında % 50 azalma sağladığı gösterilmiştir (Kreger BE,1980). Aksine son 90 gün içinde uygulanan antibiyoterapi en azından gram-negatif sepsis hastalarında olasılıkla mortaliteyi artırabilir (Johnson MT,2011). Bunun sebebi önceden antibiyoterapi alanlarda antibiyotik direncinin daha fazla olması olabilir ve bu da uygun antibiyotik tedavisinin ampirik olarak seçilmesi fikrinden bizi uzaklaştırmaktadır.

2.7.5. Perfüzyon Restorasyonu

Perfüzyonun erken ve agresif olarak düzeltilmesi hususundaki başarısızlık (yani HYET'teki başarısızlık) da mortalite ile ilişkili olabilir (Rivers E,2001).

Pro BNP, trombositopeni, mekanik ventilasyon, sepsis evreleri, hasarlanan organ sayısı, antibiyotik tedavisine başlama süresi, antibiyotik tedavisinin uygunluğu da prognozu etkileyen faktörler arasındadır.

2.7.6. SOFASkoru

SOFA 1994 yılında geliştirilmiş YBÜ hastalarında organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile hesaplanan, hastanın tıbbi durumunun ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skora sistemidir. Belirlenmiş altı organ sisteminin fonksiyonu için 0 ila 4 arasında puanlama yaparak MODS'ta ölüm ihtimalini belirtmektedir. (Tablo 2.12.).

Tablo 2.12.Sofa skoru hesaplanması

	1*	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin ≤5 ve dobutamin**	Dopamin >5 ya da adrenalin ≤0.1 ya da noradrenalin ≤0.1**	Dopamin ≥15 ya da adrenalin >0.1 ya da noradrenalin >0.1**
Karaciğer Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasoyun Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤500 mL/gün	>5 Debi ≤200 mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glaskow koma skoru.

2.7.7. APACHE Skoru

1981 yılında geliştirilen APACHEskoru tüm dünyada kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur, revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı verileri kullanmaktadır. Yüksek skorlar mortalite hızı ile çok iyi korelasyon göstermektedir. (Tablo 2.13.)

Tablo 2.13. APACHE II skorum sistemi

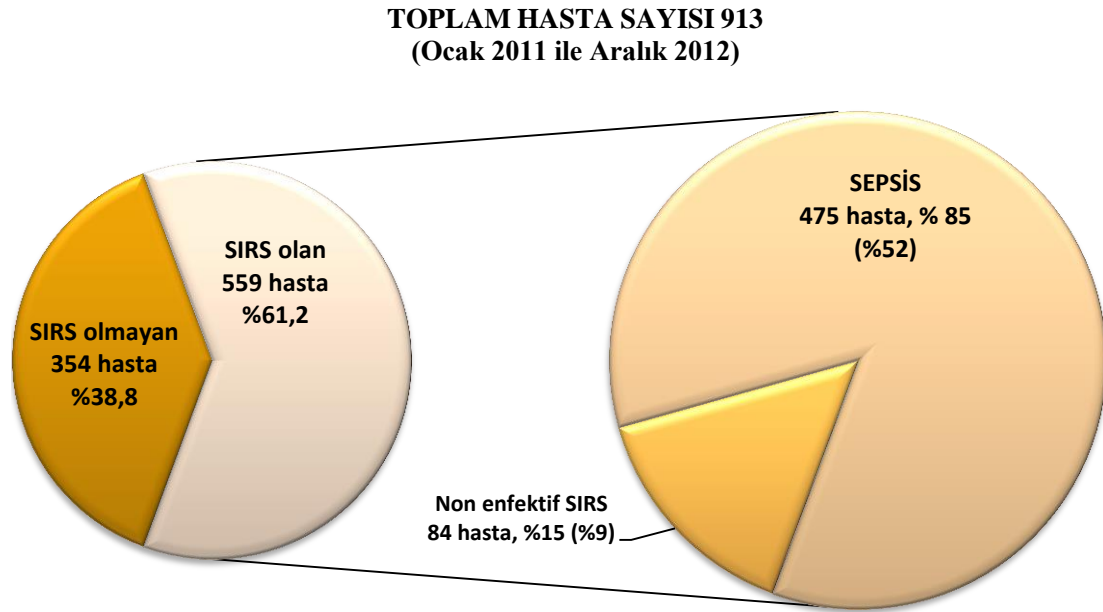
Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atm/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15- Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yaş): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem karamalan, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiveyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonunun Belirlenmesi

Çalışmaya Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye YBÜ’de takip ve tedavi edilen sepsis hastaları alındı. 28 günden fazla, 1 günden az kalanlar, gebeliği olanlar ve 18 yaş altındakiler çalışma dışı bırakıldı. Ocak 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Dahiliye YBÜ’de 2011 yılında 386 hasta, 2012 yılında 527 hasta olmak üzere toplam 913 hasta yatmıştır. Verileri düzgün tutulmuş ve tama yakın olan toplam 559 SIRS tanılı hasta seçildi ve bunlardan 475’i sepsis olarak belirlendi. Sepsis tanısı YBÜ’ye giriş yaptıktan sonra herhangi bir anda 2001 uluslararası ACCP-SCCM sepsis konferansı sepsis kriterlerinden ikisini karşılayıp (SIRS) kanıtlanmış enfeksiyonu veya enfeksiyon şüphesi olanlara kondu.



Şekil 3.1. Çalışmadaki hasta populasyonu

3.2. Verilerin Belirlenmesi Ve Toplanması

Hastaların verileri retrospektif olarak hastanenin elektronik arşivinden toplandı. Toplanan veriler arasında hasta mortalitesi konusunda belirleyici olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, YBÜ’de kalınan gün sayısı, YBÜ’ye ana geliş sebepleri, mekanik ventilasyon uygulaması, kateter uygulaması, SOFA skoru ve bileşenleri, komorbid hastalıklar, enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar, enfeksiyon odakları ve alınan kültür sonuçları yer aldı. YBÜ’ye geliş sebepleri olarak birden çok sebebi olan hastalarda asıl

olan sebep kabul edildi. Sebepler respiratuar sebepler (Dispne, mekanik ventilasyon ihtiyacı, pulmoner emboli, sebebi bilinmeyen hemoptizi), nörolojik sebepler (bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, akut serebrovasküler olay), kardiyovasküler sebepler (kontROLSÜZ hipertansiyon, hipertansif acil ve kriz, hipotansiyon, ani kardiyak arrest riski, akut koroner sendrom, yüksek ventikül cevaplı atriyal fibrilasyon), sebebi bilinmeyen genel durum bozukluğu, posteoperatif bakım, gastrointestinal-hepatobiliyer-pankreatik (GİHBP) sebepler (gastrointestinal kanama, akut karaciğer yetmezliği, toksik hepatit, aşırı bilirubin yüksekliği, akut pankreatit, akut kolanjit), kan şekeri ile ilgili sebepler (diyabetik ketoasidoz, non ketotik hiperosmolar durum, hipoglisemi) ve fatal enfeksiyon (ağır pnömoni, febril nötropeni, menenjit vs.) olarak belirlendi. Mekanik ventilasyon olarak invazif ve invazif olmayanlar grup olarak ayrılmayıp tek grup olarak kabul edildi. Kateter olarak santral kateterler, idrar sondası, nazogastrik sonda, nefrostomi kateteri, diyaliz kateterleri, drenaj kateterleri kabul edildi. Komorbid hastalıklar içinde organ hastalıkları (akciğer, karaciğer, böbrek, kalp, beyin), malignite, DM, HT yer aldı. Akciğer hastalığı olarak KOAH, astım; kalp hastalığı olarak koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği; böbrek hastalığı olarak kronik böbrek yetmezliği; karaciğer hastalığı olarak karaciğer fonksiyonlarını kronik olarak bozan hastalıklar (ör.siroz); santral sinir sistemi hastalıkları olarak geçirilmiş SVO, serebral palsi, alzheimer; malignite olarak solid veya hematolojik maligniteler belirlendi. Enfeksiyon odakları olarak akciğer, GİS, idrar yolu, hepatobiliyer sistem ve pankreas, yara, periton ve santral sinir sistemi belirlendi. Akciğer enfeksiyonu olarak pnömoni; GİS enfeksiyonu olarak enfeksiyöz özefajit ve mukozit ile gastroenterit; yara enfeksiyonu olarak bası yaraları, diyabetik ayak yaraları, cerrahi alan enfeksiyonları; hepatobiliyer sistem ve pankreas enfeksiyonları olarak kolanjit, pankreatit, kolesistit, karaciğer absesi, hepatosplenik kandidiyaz ve safra yolları drenaj kateterine bağlı enfeksiyonlar; santral sinir sistemi enfeksiyonları olarak menenjit, ensefalit ve beyin absesi kabul edildi. Kültür olarak boğaz, idrar, kan, yara, endotrakeal aspirat, kateter, periton ve gaitada VRE (vankomisin dirençli enterokok) kültürü kabul edildi [BOS (beyin-omurilik sıvısı) kültürü ve gaita kültürü çok az sayıda alındığı için çalışmaya dâhil edilmedi]. Mikroorganizmalar olarak KNS'ler, s.aureus, enterokok, streptokok, e.coli, enterobacter, acinetobacter, pseudomonas, klebsiella, proteus ve candida belirlendi. Bunlardan KNS'ler, s.aureus, enterokok, streptokok "gram-pozitif koklar"; e.coli, enterobacter, acinetobacter, pseudomonas, klebsiella, proteus "gram-negatif basiller" adı altında gruplandı. SOFA skoru YBÜ'ye geliş ve YBÜ'den çıkış değerleri

olarak çalışmada değerlendirildi. Aynı şekilde SOFA skoru bileşenleri de ayrı ayrı geliş ve çıkış olarak değerlendirildi. Her hastanın geliş ve çıkışında SOFA skoru bileşeni olarak bilirübin, kreatinin, trombosit değerleri eksiksiz olmadığı için geliş ve çıkış değerleri olarak sırasıyla geliş gününden 24 saat önce ve 24 saat sonrasına kadar ve çıkış gününden 24 saat önce ve sonrasına kadarki en kötü değerler kaydedildi. Glaskow, PaO₂/ FiO₂, tansiyon değerleri olarak giriş ve çıkış günlerindeki en kötü değerler kaydedildi; ölenlerde ölüm anı haricindeki en kötü değerler kaydedildi. SOFA skoru ve bileşenlerinin değerlendirilebildiği kişi sayısı aşağıdaki tabloda mevcuttur. Aşağıdaki tablodaki bazı veriler haricindeki diğer bütün veriler tüm hastalardan elde edildi.

Tablo 3.1. SOFA skoru parametrelerine ait verilerin toplanabildiği hasta sayıları

Toplam hasta : 475	Geliş	Çıkış
Trombosit	473	472
Bilirübin	450	412
Kreatinin	472	474
Glaskow skoru	475 (tam)	475 (tam)
PaO₂/ FiO₂	475 (tam)	475 (tam)
Tansiyon	445	444
SOFA	422	385

3.3.Verilerin Değerlendirilmesi Ve İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin sıklığına ve mortaliteyle olan korelasyonuna bakıldı. İstatistiksel analiz için “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0” programı kullanıldı. İstatistiksel ana bağımlı değişken ölüm olarak alındı ve mortaliteyi etkilediği düşünülen faktörlerin analizi için “Pearson Ki-kare testi” ve gerekli yerlerde “Fisher’s exact test” kullanıldı. Sayısal değerler verilerin dağılımına göre ortalama \pm standart sapma veya medyan ve interkartil aralıklar olarak hesaplandı. Tüm istatistiksel verilerde $p = < 0,05$ anlamlı kabul edildi. $p < 0,01$ olması ise kuvvetli derecede anlamlı kabul edildi.

3.4. Sonlanım Noktası

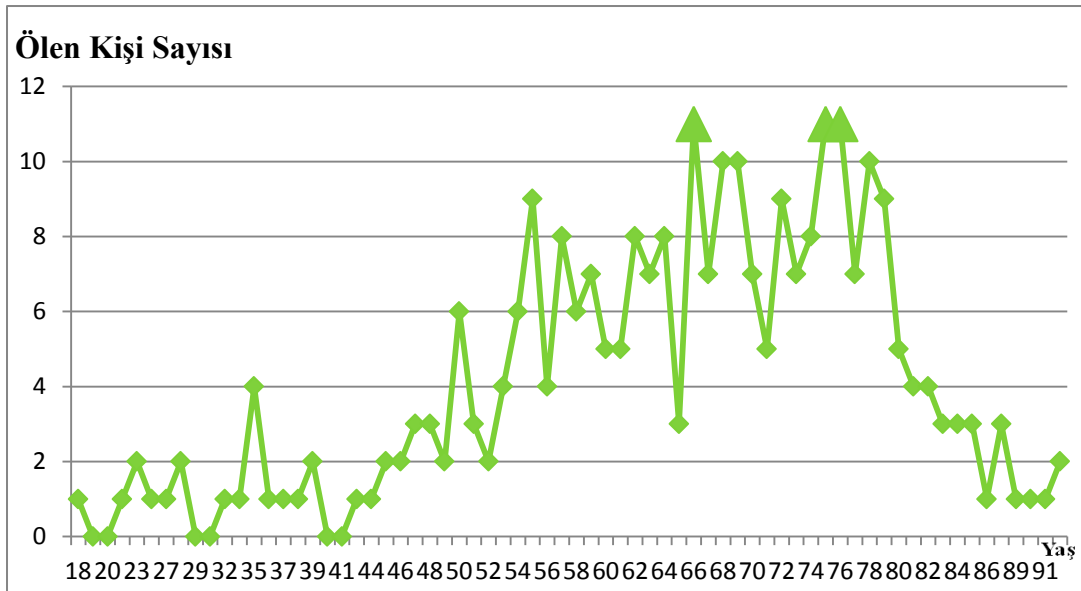
Hastaların ölü veya canlı olarak YBÜ’den ayrılışları sonlanım noktası olarak belirlendi.

4. SONUÇLAR

Toplam 475 hastanın % 41,7'si olan 198 kişi yaşamıştır, % 58,3'ü olan 277 kişi ölmüştür (Tablo 4.1.)

Yaş, cinsiyet ve YBÜ'de kalınan gün sayısı ile ilgili veriler

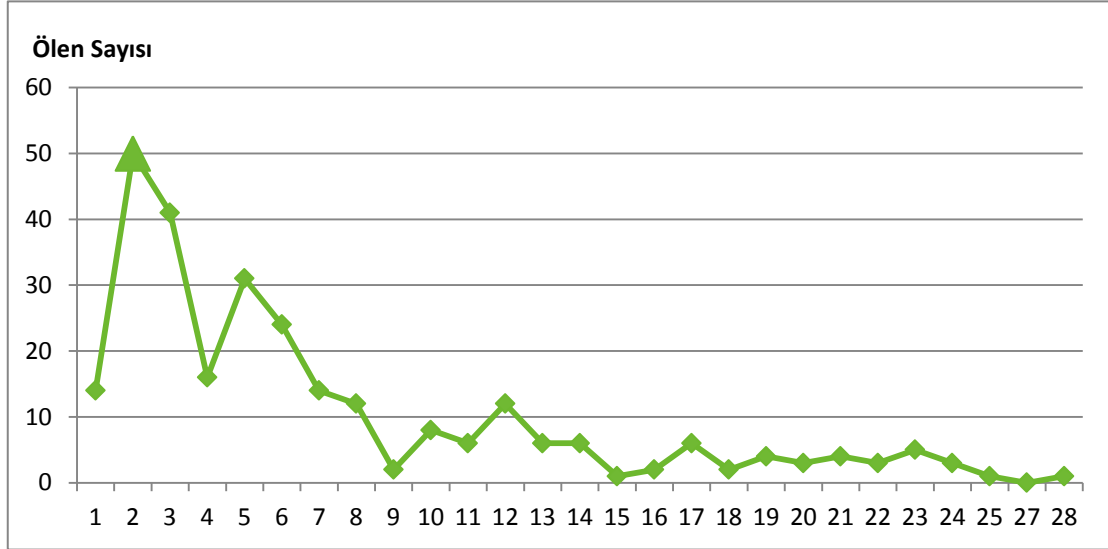
Yaş, cinsiyet ve YBÜ'de kalınan gün sayısı ile ilgili bulunan veriler Tablo 4.1.'deki gibidir. Cinsiyetle ilgili tablo 4.7.'de de veri bulunmaktadır. Tüm hastaların %56,4'ü, yaşayanların % 56,6'sı, ölenlerin ise % 56,3'sü 65 yaş ve üstü olarak hesaplandı. En sık ölüm 11'er kişi (tüm ölenlerin % 12'si) ile 66, 75, 76 yaş grubunda saptandı. Yaş artışı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p = 0,412$) Yaşa göre mortalite grafiği Şekil 4.1.'deki gibidir. Erkeklerin % 61,5'i, kadınların %54,6'sı ölmüş olarak bulundu. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p = 0,129$) En sık ölüm 2.günde, ikinci sık ölüm 3.günde ve üçüncü sık ölüm 5.günde olmuştur. (Şekil 4.2.) Bu günlerde ölen hasta sayısı sırasıyla 50 kişi (ölenlerin % 18,8'i), 41 kişi (ölenlerin % 14,8'i), 31 kişi (ölenlerin % 11,2'si)'dir. Ölenlerin % 25'i 3 gün, % 50'si 5 gün, % 75'i 10 gün, % 95'i 21 gün YBÜ'de kalmıştır (Şekil 4.3.). YBÜ'de kalınan gün sayısının artışı ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. ($p = 0,517$)



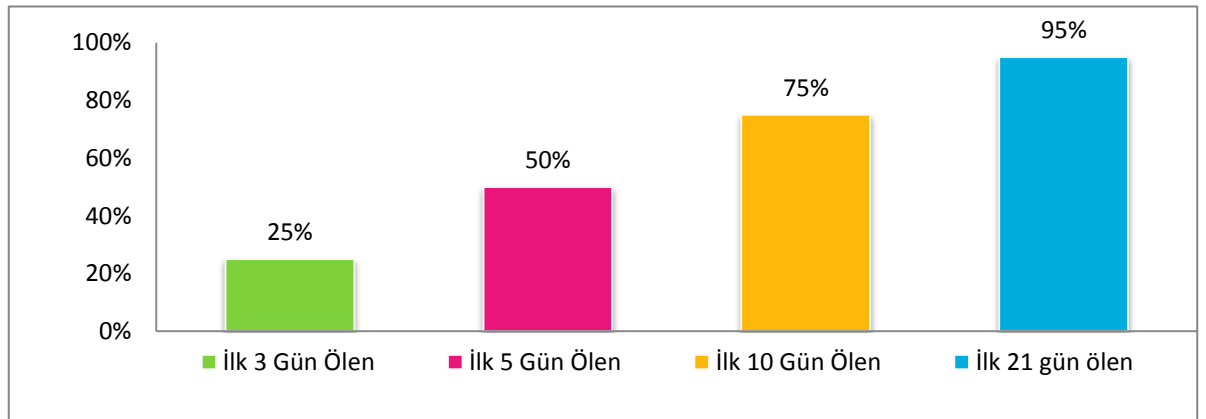
Şekil 4.1. Yaş-Mortalite ilişkisi

Tablo 4.1. Yaş, cinsiyet ve yoğun bakım ünitesinde kalınan gün sayısı verileri

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	p
Yaş (ortalama, ortanca-interkartil aralıklar, min-maks.)	65 ± 14,2 67 (57-75) 18-96	65,1 ± 14,4 66,5 (57,75-74) 18-89	64,9 ± 14,1 67 (57-75) 19-96	0,412
Cinsiyet (erkek/kadın)	257/218 (% 54,1-45,9)	99/99 (%50-50)	158/119 (% 57-43)	0,129
Gün (ortanca-interkartil aralıklar)	5 (3-9)	5 (3-9)	5 (3-10)	0,517



Şekil 4.2. Gün-mortalite ilişkisi



Şekil 4.3. Günlere göre mortalite ilişkisi

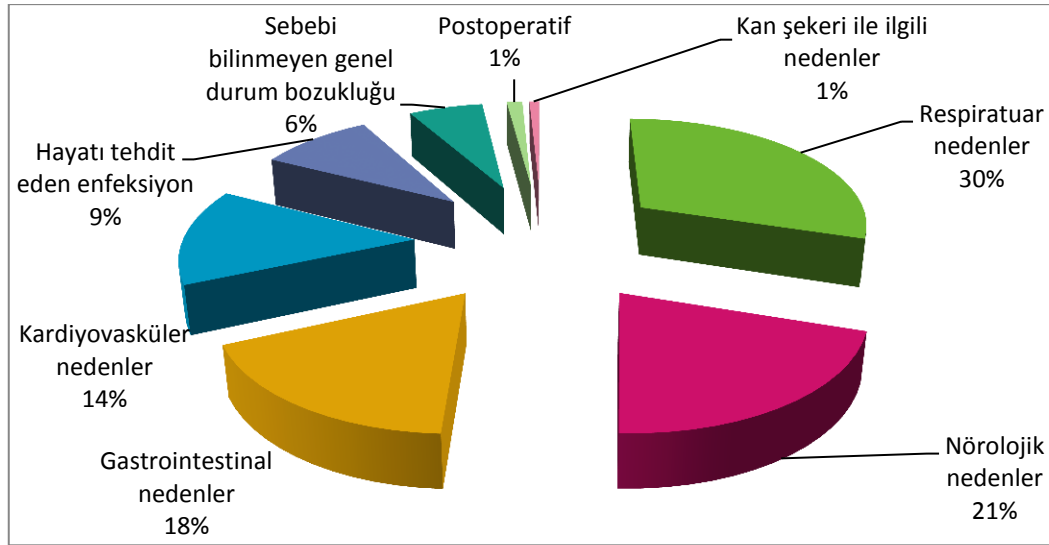
YBÜ'ye geliş sebebi ile ilgili veriler

YBÜ'ye geliş sebebi ile ilgili bulunan veriler tablo 4.2. ve 4.7'deki gibidir. YBÜ'ye en sık üç geliş sebebi tüm hastalarda sırasıyla respiratuar nedenler (%29,9), nörolojik nedenler (%20,8) ve GİHBP nedenler (%17,7) olarak belirlendi. Respiratuar ve nörolojik nedenlerin % 50,7 oranı ile geliş nedenlerinin yarısından fazlasını oluşturduğu görüldü (Şekil 4.4.). Yaşayanlara baktığımızda bu sıralama GİHBP (%26,8), nörolojik

(%22,7), respiratuar (%21,7) şeklinde ölenlerde ise respiratuar (%35,7), nörolojik (%19,5) ve kardiyovasküler (%13,7) şeklindeydi. Bu oranlara göre en sık üç ölüm nedeni sırasıyla respiratuar, nörolojik ve kardiyovasküler sebepler ile YBÜ'ye geliştirdi. YBÜ'ye geliş sebebinin değişmesi mortalite ile anlamlı bulundu. (p=0,000) Respiratuar ve GİHBP nedenler ile geliş mortalite ile ilişkili bulundu. (sırasıyla p = 0,001 ve p=0,000)

Tablo 4.2. Yoğun bakım ünitesine geliş sebebi sıklıkları

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	P
YBÜ'ye geliş sebepleri (%)				
Respiratuar	142 (29,9)	43 (21,7)	99 (35,7)	0,001
Nörolojik	99 (20,8)	45 (22,7)	54 (19,5)	0,340
Kardiyovasküler	67 (14,1)	29 (14,7)	38 (13,7)	0,774
GDB	29 (6,1)	10 (5,1)	19 (6,8)	0,537
Postoperatif	6 (1,3)	2 (1,0)	4 (1,4)	1,000
GİHBP	84 (17,7)	53 (26,8)	31 (11,2)	<0,001
Kan şekeri	4 (0,8)	2 (1,0)	2 (0,1)	1,000
Enfeksiyon	44 (9,3)	14 (7,1)	30 (10,8)	0,218



Şekil 4.4. Sepsisli hastalarda YBÜ'ye geliş sebebi sıklığı

Eşlik eden hastalıklar ile ilgili veriler

Eşlik eden hastalıklar ile ilgili bulunan veriler tablo 4.3.ve 4.7'deki gibidir. En sık eşlik eden hastalık tüm hastalar ve ölenlerde malignite, yaşayanlarda HT'dir. Mortalite ile ilişkili bulunan hastalıklar DM, HT, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, malignite, SSS hastalığıdır (p değerleri sırasıyla 0,007-0,001- 0,040- 0,024- 0,000-0,003)

Tablo 4.3. Eşlik eden hastalık sıklıkları

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	p
Eşlik eden hastalıklar (var-yok) (%)				
DM	143-332 (30,1-69,9)	73-125 (36,9-63,1)	70-207 (25,3-74,7)	0,007
HT	140-335 (29,5-70,5)	74-124 (37,4-62,6)	66-211 (23,8-76,2)	0,001
Kalp	137-338 (28,8-71,2)	58-140 (29,3-70,7)	79-198 (28,5-71,5)	0,855
Karaciğer	69-406 (14,5-85,5)	21-177 (10,6-89,4)	48-229 (17,3-82,7)	0,040
Malignite	180-295 (37,9-62,1)	50-148 (25,3-74,7)	130-147 (46,9-53,1)	<0,001
Akciğer	62-413 (13,1-86,9)	34-164 (17,2-82,8)	28-249 (10,1-89,9)	0,024
Böbrek	146-329 (30,7-69,3)	70-128 (35,4-64,6)	76-201 (27,4-72,6)	0,065
SSS	61-414 (12,8-87,2)	36-162 (18,2-81,8)	25-252 (9,0-91,0)	0,003

Mekanik ventilasyon ile ilgili veriler

Mekanik ventilasyon ile ilgili bulunan veriler Tablo 4.4. ve 4.7.'deki gibidir.

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olması mortalite ile ilişkili olarak bulundu (p=0,00)

Tablo 4.4. Mekanik ventilasyon sıklıkları

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	p
Mekanik ventilasyon (var-yok) (%)	244-231 (51,4-48,6)	40-158 (20,2-79,8)	204-73 (73,6-26,4)	<0,001

Kateter ile ilgili veriler

Kateter ile ilgili bulunan veriler Tablo 4.5. ve 4.7.'deki gibidir. Kateter bulunması mortalite ile ilişkili olarak bulundu (p=0,003)

Tablo 4.5. Kateter sıklıkları

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	p
Kateter (var-yok) (%)	427-48 (89,9-10,1)	168-30 (84,8-15,2)	259-18 (93,5-6,5)	0,003

Enfeksiyon odakları ile ilgili veriler

Enfeksiyon odakları ile ilgili veriler Tablo 4.6. ve 4.7.'deki gibidir. Mortalite ile ilişkili bulunan enfeksiyon odakları akciğer (p=0,000) ve hepatobiliyer sistem-pankreas (p=0,021) olarak belirlendi.

Tablo 4.6. Enfeksiyon odağı sıklıkları

	Tüm hastalar n=475	Yaşayanlar n=198 (%41,7)	Ölenler n=277 (%58,3)	p
Enfeksiyon odakları (var-yok) (%)				
Akciğer	214-261 (45,1-54,9)	70-128 (35,4-64,6)	144-133 (52,0-48,0)	<0,001
İdrar	151-324 (31,8-68,2)	59-139 (29,8-70,2)	92-185 (33,2-66,8)	0,431
Hepatobiliyer ve pankreas	28-447 (5,9-94,1)	18-180 (9,1-90,9)	10-267 (3,6-96,4)	0,021
GIS	29-446 (6,1-93,9)	13-185 (6,6-93,4)	16-261 (5,8-94,2)	0,873
Yara	63-412 (13,3-86,7)	23-175 (11,6-88,4)	40-237 (14,4-85,6)	0,371
Periton	47-428 (9,9-90,1)	21-177 (10,6-89,4)	26-251 (9,4-90,6)	0,777
SSS	29-446 (6,1-93,9)	10-188 (5,1-94,9)	19-258 (6,9-93,1)	0,537

Tablo 4.7. Verilerin kendi gruplarındaki oranları

	Yaşayanlar	Ölenler	p
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	38,5-45,4	61,5-54,6	0,129
YBU'ye geliş sebepleri			
Respiratuar (%)	30,3	69,7	0,001
Nörolojik (%)	45,5	54,5	0,340
Kardiyovasküler (%)	43,3	56,7	0,774
GDB (%)	34,5	65,5	0,537
Postoperatif (%)	33,3	66,7	1,000
GIS (%)	63,1	36,9	<0,001
Kan şekeri (%)	50,0	50,0	1,000
Enfeksiyon (%)	31,8	68,2	0,218
Eşlik eden hastalıklar			
DM (var-yok) (%)	51,0- 37,7	49,0-62,3	0,007
HT (var-yok) (%)	52,9-37,0	47,1-63,0	0,001
Kalp (var-yok) (%)	42,3-41,4	57,7-58,6	0,855
Karaciğer (var-yok) (%)	30,4-43,6	69,6-56,4	0,040
Malignite (var-yok) (%)	27,8-50,2	72,2-49,8	<0,001
Akciğer (var-yok) (%)	54,8-39,7	45,2-60,3	0,024
Böbrek (var-yok) (%)	47,9-38,9	52,1-61,1	0,065
SSS (var-yok) (%)	59,0-39,1	41,0-60,9	0,003
Mekanik ventilasyon (var-yok) (%)	16,4-68,4	83,6-31,6	<0,001
Kateter (var-yok) (%)	39,3-62,5	60,7-37,5	0,003
Enfeksiyon odakları			
Akciğer (var-yok) (%)	32,7-49,0	67,3-51,0	<0,001
İdrar (var-yok) (%)	39,1-42,9	60,9-57,1	0,431
Hepatobiliyer ve pankreas (var-yok) (%)	64,3-40,3	35,7-59,7	0,021
GIS (%)	44,8-41,5	55,2-58,5	0,873
Yara (%)	36,5-42,5	63,5-57,5	0,371
Periton (%)	44,7-41,4	55,3-58,6	0,777
SSS	34,5-42,2	65,5-57,8	0,537

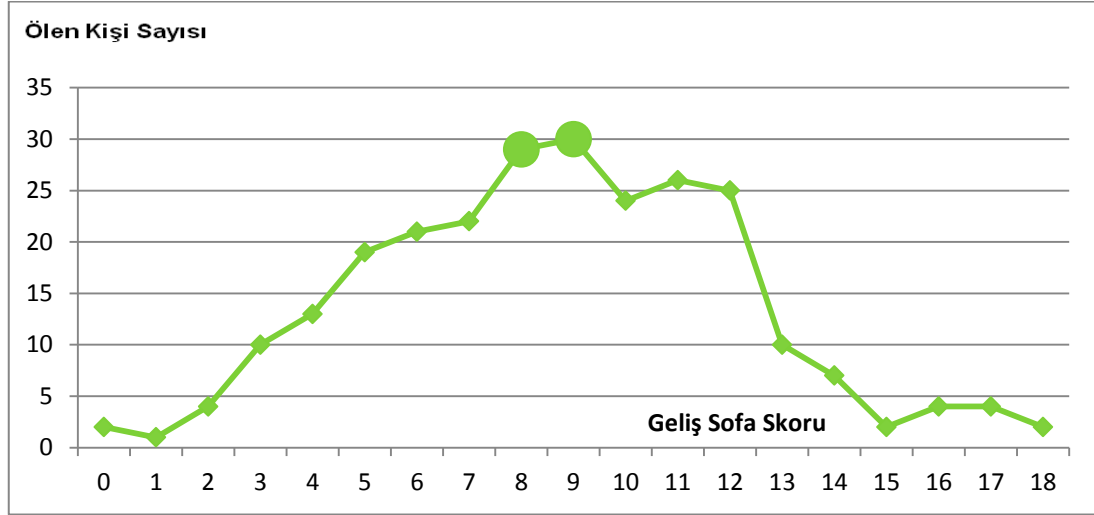
(Tablo açıklaması : Erkeklerin %61,5'i ölmüş vb.)

SOFA skoru ile ilgili veriler

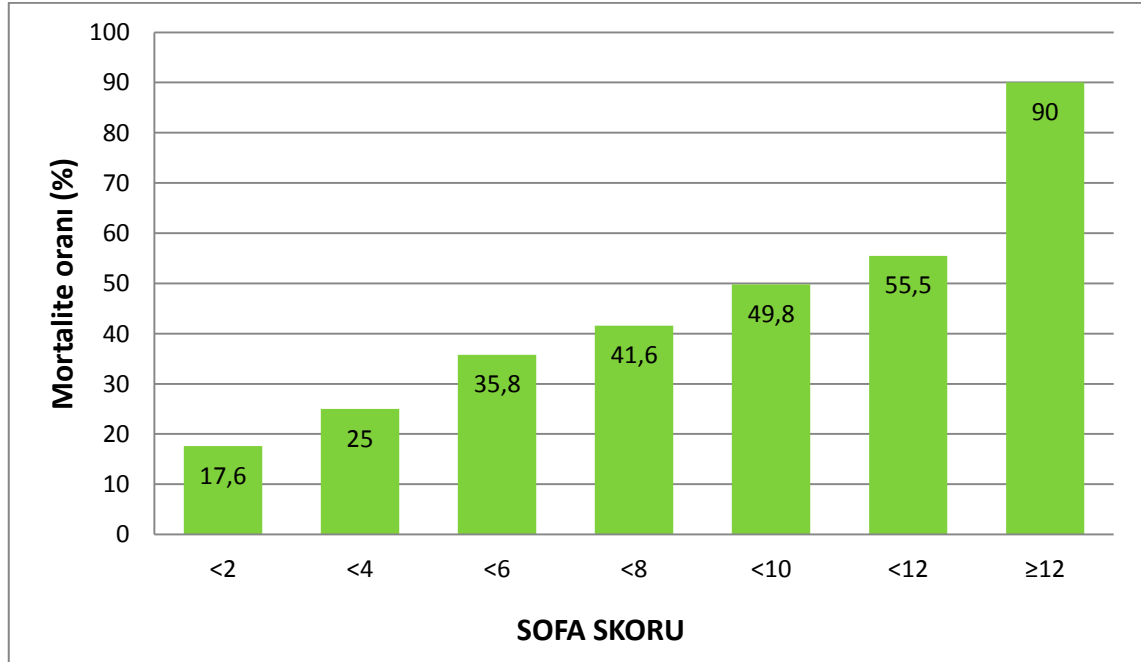
SOFA skoru ile ilgili bulunan veriler tablo 4.8'de verilmiştir. Geliş SOFA skoru 8 ve 9 olanlarda sırasıyla 29 ve 30 kişi olmak üzere en sık ölüm görüldü (Şekil 4.5.) Çıkış SOFA skoru 16 olanlarda 30 ölen kişi ile en sık ölüm görüldü, 2. sık ölüm 25'er kişi ile SOFA skoru 13,14,15 olanlarda görüldü. (Şekil 4.7.) Geliş ve çıkış sofa skorunun artışı mortalite ile ilişkili bulundu (ikisinde de $p<0,001$) (Tablo 4.8.). Geliş ve çıkış sofa skoruna göre mortalite oranları şekil 4.6 ve şekil 4.8'de gösterilmiştir. Buna göre geliş SOFA skoru için 12, çıkış SOFA skoru için de 18 değeri itibariyle mortalite oranının anlamlı ölçüde arttığı görülmektedir.

Tablo 4.8. SOFA skor ortalamaları, en küçük ve en yüksek değerleri

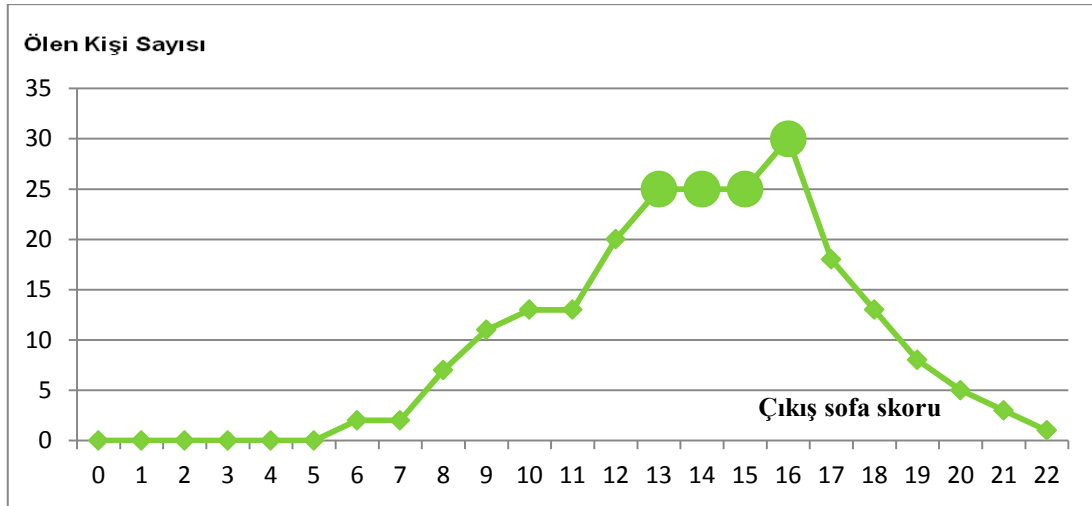
	Tüm hastalar		Yaşayanlar		Ölenler		P
SOFA skoru GELİŞ (ortalama ± SS, min-max)	n=422	7,4 ± 3,7 0-18	n=167	5,3 ± 3 0- 14	n=255	8,7 ± 3,5 0-18	<0,001
SOFA skoru ÇIKIŞ (ortalama ± SS, min-max)	n=385	9,8 ± 5,8 0- 22	n=164	4,1± 2,9 0- 17	n=221	14 ± 3,2 6-22	<0,001



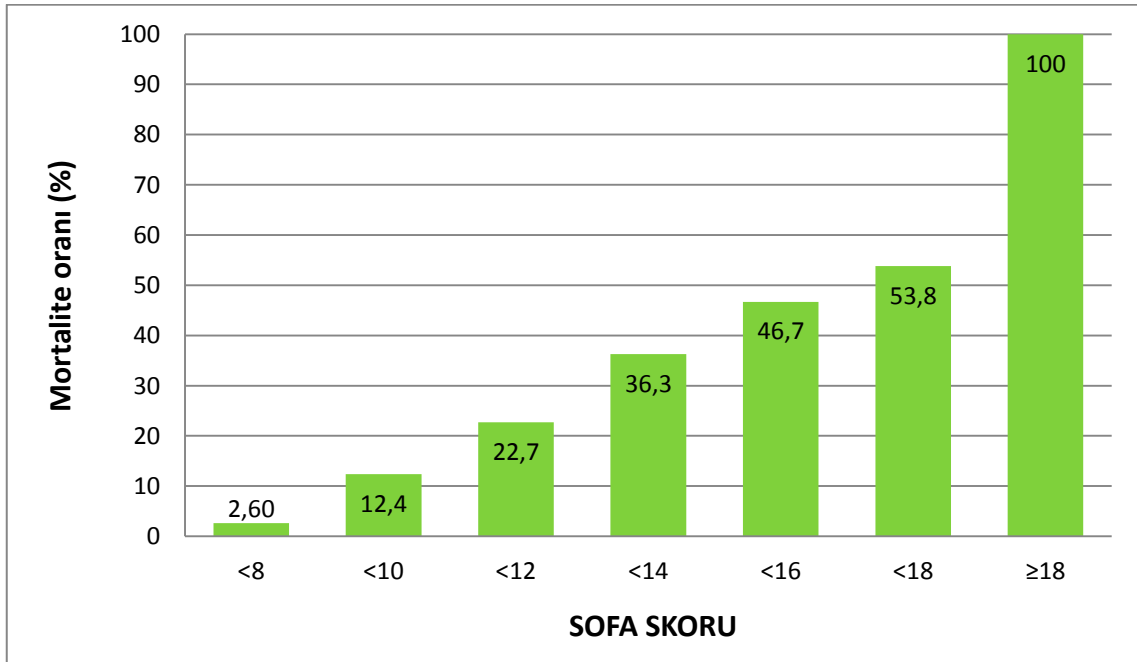
Şekil 4.5. Geliş sofa skoru-mortalite ilişkisi



Şekil 4.6. Geliş sofa skoruna göre ölüm oranı



Şekil 4.7. Çıkış sofa skoru-mortalite ilişkisi



Şekil 4.8. Çıkış sofa skoruna göre ölüm oranı

SOFA skoru parametreleri ile ilgili veriler

Veriler Tablo 4.9. ve 4.10.'daki gibidir. Geliş ve çıkış bilirubin değer aralığının artması, çıkış kreatinin değer aralığının artması, geliş ve çıkış trombosit değer aralığının azalması, geliş ve çıkış glaskow değer aralığının azalması, geliş ve çıkış PaO₂/ FiO₂ değerinin azalması, geliş ve çıkış tansiyonunun düşük olması ve/veya vazopressör ihtiyacı olması mortalite ile ilişkili bulundu. Geliş kreatinin değerinin artması mortalite ile ilişkili bulunmadı.

Tablo 4.9.SOFA skoru parametrelerinin sıklıkları

SOFA bileşenleri	Tüm hastalar	Yaşayanlar	Ölenler	p
Bilirubin değeri aralığı (mg/dL) (geliş-çıkış) (n=450 ve 412)				<0,001-<0,001
(0)	<1,2	237(52,7) - 184(44,7)	118(64,8) - 112(62,6)	119(44,4) - 72(30,9)
(1)	1,2-1,9	74(16,4) - 72(17,5)	23(12,6) - 26(14,5)	51(19,0) - 46(19,7)
(2)	2-5,9	79(17,6) - 86(20,9)	23(12,6) - 30(16,8)	56(20,9) - 56(24,0)
(3)	6-11,9	24(5,3) - 28(6,8)	11(6,0) - 3(1,7)	13(4,9) - 25(10,7)
(4)	>12	36(8) - 42(10,2)	7(3,8) - 8(4,5)	29(10,8) - 34(14,6)
Kreatinin değeri aralığı (mg/dL) (geliş-çıkış) (n=472 ve 473)				0,296-<0,001
(0)	<1,2	159(33,7) - 153(32,3)	76(38,8) - 102(51,5)	83(30,1) - 51(18,5)
(1)	1,2-1,9	85(18,0) - 65(13,7)	33(16,8) - 24(12,1)	52(18,8) - 41(14,9)
(2)	2-3,4	108(22,9) - 121(25,5)	39(19,9) - 21(10,6)	69(25,0) - 100(36,2)
(3)	3,5-4,9	63(13,3) - 79(16,7)	23(11,7) - 26(13,1)	40(14,5) - 53(19,2)
(4)	>5	57(12,1) - 55(11,6)	25(12,8) - 25(12,6)	32(11,6) - 30(10,9)
Trombosit değeri aralığı (10³ / mm³) (geliş-çıkış) (n=473 ve 472)				0,045-<0,001
(0)	>150	227(48,0) - 176(37,3)	104(52,8) - 92 (46,7)	123(44,6) - 84(30,5)
(1)	<150	84(17,8) - 81(17,2)	35(17,8) - 42(21,3)	49(17,8) - 39(14,2)
(2)	<100	91(19,2) - 111(23,5)	39(19,8) - 40(20,3)	52(18,8) - 71(25,8)
(3)	<50	51(10,8) - 80(16,9)	16(8,1) - 19(9,6)	35(12,7) - 61(22,2)
(4)	<20	20(4,2) - 24(5,1)	3(1,5) - 4(2,0)	17(6,2) - 20(7,3)
pA₀₂ / FiO₂ değeri aralığı(geliş-çıkış) (n=475 ve 475)				<0,001-<0,001
(0)	>400, MV var/yok	170(35,8) - 183(38,5)	101(51,0) - 164(82,8)	69(24,9)- 19(6,9)
(1)	≤400, MV var/yok	137(28,8) - 42(8,8)	58(29,3) - 19(9,6)	79(28,5) - 23(8,3)
(2)	≤300, MV var/yok	47(9,9) - 33(6,9)	15(7,6) - 5(2,5)	32(11,6) - 28(10,1)
(3)	≤200, MV var	116(24,4) - 71(14,9)	21(10,6) - 8 (4,0)	95(34,3) - 63(22,7)
(4)	≤100, MV var	5(1,1) - 146(30,7)	3(1,5) - 2(1,0)	2(0,7) - 144(52,0)
Glaskow değeri aralığı (geliş-çıkış) (n=475 ve 475)				<0,001-<0,001
(0)	15	99(20,8) - 112(23,6)	69(34,8) - 110(55,6)	30(10,8) - 2(0,7)
(1)	13-14	115(24,2) - 66(13,9)	60(30,3)- 65(32,8)	55(19,9) - 1(0,4)
(2)	10-12	118(24,8) - 11(2,3)	47(23,7) - 11(5,6)	71(25,6) - 0(0,0)
(3)	6-9	53(11,2) - 3(0,6)	12(6,1) - 3(1,5)	41(14,8) - 0(0,0)
(4)	<6	90(18,9) - 283(59,6)	10(5,1) - 9(4,5)	80(28,9) - 274(98,9)
Tansiyon değeri aralığı (geliş-çıkış) (n=445 ve 444)				<0,001-<0,001
(0)	Hipotansiyon yok	279(62,7) - 200(45)	133(73,5) - 149(81,9)	146(55,3) - 51(19,5)
(1)	MAP < 70mmHg	73(16,4) - 54(12,2)	34(18,8) - 20(11,0)	39(14,8) - 34(13,0)
(2)	Dopamin≤5 ug/kg/dk veya dobutamin herhangi doz	48(10,8) - 71(16)	8(4,4) - 6(3,3)	40(15,2) - 65(24,8)
(3)	Dopamin> 5 ug/kg/dk veya noradrenalin0,1 veya	43(9,7) - 102(23)	6(3,3) - 7(3,8)	37(14,0) - 95(36,3)
(4)	Dopamin> 15 ug/kg/dk veya noradrenalin >0,1 ug/kg/dk	2(0,4) - 17(3,8)	0(0,0) - 0(0,0)	2(0,8) - 17(6,5)

*İlk sütundaki yüzdeler tüm hastalar içinde, ikinci sütundaki yüzdeler yaşayanlar içinde, üçüncü sütundaki yüzdeler ölenler içinde hesaplanmıştır.

MV : Mekanikventilasyon, MAP : Ortalama arter basıncı

Tablo 4.10.SOFA skoru parametrelerinin kendi gruplarındaki oranları

SOFA bileşenleri	Yaşayanlar		Ölenler		
Bilirubin değeri aralığı (mg/dL) (geliş-çıkış) (n=450 ve 412)					
(0)	<1,2	49,8	60,9	50,2	39,1
(1)	1,2-1,9	31,1	36,1	68,9	63,9
(2)	2-5,9	29,1	34,9	70,9	65,1
(3)	6-11,9	45,8	10,7	54,2	89,3
(4)	>12	19,4	19,0	80,6	81,0
Kreatinin değeri aralığı (mg/dL) (geliş-çıkış) (n=472 ve 473)					
(0)	<1,2	47,8	66,7	52,2	33,3
(1)	1,2-1,9	38,8	36,9	61,2	63,1
(2)	2-3,4	36,1	17,4	63,9	82,6
(3)	3,5-4,9	36,5	32,9	63,5	67,1
(4)	>5	43,9	45,5	56,1	54,5
Trombosit değeri aralığı (10³ / mm³) (geliş-çıkış) (n=473 ve 472)					
(0)	>150	45,8	52,3	54,2	47,7
(1)	<150	41,7	51,9	58,3	48,1
(2)	<100	42,9	36,0	57,1	64,
(3)	<50	31,4	23,8	68,6	76,2
(4)	<20	15,0	16,7	85,0	83,3
pA0₂ / FiO₂ değeri aralığı (geliş-çıkış) (n=475 ve 475)					
(0)	>400, MV var/yok	59,4	89,6	40,6	10,4
(1)	≤400, MV var/yok	42,3	45,2	57,7	54,8
(2)	≤300, MV var/yok	31,9	15,2	68,1	84,8
(3)	≤200, MV var	18,1	11,3	81,9	88,7
(4)	≤100, MV var	60,0	1,4	40,0	98,6
Glaskow değeri aralığı (geliş-çıkış) (n=475 ve 475)					
(0)	15	69,7	98,2	30,3	1,8
(1)	13-14	52,2	98,5	47,8	1,5
(2)	10-12	39,8	100,0	60,2	0,0
(3)	6-9	22,6	100,0	77,4	0,0
(4)	<6	11,1	3,2	88,9	96,8
Tansiyon değeri aralığı (geliş-çıkış) (n=445 ve 444)					
(0)	Hipotansiyon yok	47,7	74,5	52,3	25,5
(1)	MAP < 70mmHg	46,6	37,0	53,4	63,0
(2)	Dopamin ≤5 ug/kg/dk veya dobutamin herhangi doz	16,7	8,5	83,3	91,5
(3)	Dopamin > 5 ug/kg/dk veya noradrenalin 0,1 veya <0,1 ug/kg/ dk	14,0	6,9	86,0	93,1
(4)	Dopamin > 15 ug/kg/dk veya noradrenalin >0,1 ug/kg/dk	0,0	0,0	100,0	100,0

*Tüm değerler yüzde olarak verilmiştir.

MV : Mekanik ventilasyon, MAP : Ortalama arter basıncı

Kültürler ve etken mikroorganizmalarla ilgili veriler

Tüm veriler 4.11-4.15 tablolarında özetlenmiştir. İdrar, kan, ETBA, yara kültürlerinde üreme olması mortalite ile ilişkili bulunurken diğer kültürlerde üreme olması mortalite ile ilişkili bulunmadı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hasta bazında kültür sıklıkları

		TOPLAM (n=475)		YAŞAYAN (n=198)			ÖLEN (n=277)			p
		Toplam	%	Toplam	Yaşayanlar içinde (%)	Kendi grubu içinde (%)	Toplam	Ölenler içinde(%)	Kendi grubu içinde (%)	
Boğaz kx	(+)	51	10,7	18	9,10	35,30	33	11,90	64,70	0,436
	(-)	28	5,9	14	7,10	50,00	14	5,10	50,00	
İdrar kx	(+)	107	22,5	34	17,2	31,8	73	26,4	68,2	0,032
	(-)	103	21,7	41	20,7	39,8	62	22,4	60,2	
Kan kx	(+)	123	25,9	39	19,7	31,7	84	30,3	68,3	0,002
	(-)	143	30,1	54	27,3	37,8	89	32,1	62,2	
ETBA kx	(+)	41	8,6	5	2,5	12,2	36	13,0	87,8	<0,001
	(-)	7	1,5	1	0,5	14,3	6	2,2	85,7	
Yara kx	(+)	11	2,3	3	1,5	27,3	8	2,9	72,7	0,045
	(-)	15	3,2	2	1,0	13,3	13	4,7	86,7	
Kateter kx	(+)	7	1,5	4	2,0	57,1	3	1,1	42,9	0,073
	(-)	21	4,4	4	2,0	19,0	17	6,1	81,0	
Periton kx	(+)	2	0,4	1	0,5	50,0	1	0,4	50,0	0,670
	(-)	35	7,4	17	8,6	48,6	18	6,5	51,4	
Gaitada VRE	(+)	37	7,8	11	5,6	29,7	26	9,4	70,3	0,617
	(-)	91	19,2	33	16,7	36,3	58	20,9	63,7	

kx : Kültür(+) : Üreme var (-) : Üreme yok VRE : Vankomisin dirençli enterokok

Kültür ve üreme sıklıkları ile kültürlerdeki üreme oranları tablo 4.11.-4.12.'de ve şekil 4.11-4.12'de görülmektedir. 4.11. tablodaki veriler hastalara göre, 4.12.'deki veriler ise toplam kültür sayılarına göredir. Tablo 4.12' ye göre en sık alınan (% 32,4) ve en sık üreme görülen (% 32,5) kültür kan kültürü olarak belirlendi, ancak kan kültürlerinin yaklaşık % 46,2'sinde üreme olur iken en çok üreme oranı ETBA kültüründe saptandı (% 85,4). Alınan toplam 822 kültürde 379 üreme saptandı (%46,1) Kültür bazında kültür tiplerine göre üreyen mikroorganizmalar tablo 4.13.'te görülmektedir. Mikroorganizmalar arasında KNS'ler, s.aureus, enterokok, streptokok, e.coli, enterobacter, acinetobacter, pseudomonas, klebsiella, proteus ve candida mevcuttu. Bunlardan KNS'ler, s.aureus, enterokok, streptokok "gram-pozitif koklar";

e.coli, enterobacter, acinetobacter, pseudomonas, klebsiella, proteus “gram-negatif basiller” idi (Şekil 4.9. ve 4.10.). Toplam 399 üreme olduğu saptandı. Kültür sayısına göre 379 üreme, mikroorganizmaya göre ise 399 üreme saptanmasının nedeni alınan bazı kültürlerde eş zamanlı birden fazla mikroorganizma üremiş olmasıdır. (polimikrobiyal üreme)

Tablo 4.12. Kültür bazında kültür-üreme sıklıkları ve kültürde üreme oranları

Kültür tipi	Alınan kültür sayısı (%100)	Üreme var (%46,1)	Üreme yok (%53,9)	Kültür tipine göre üreme oranı
Boğaz (%)	79 (9,6)	51 (13,5)	28 (6,3)	% 64,6
İdrar (%)	210 (25,6)	107 (28,2)	103 (23,3)	% 51
Kan (%)	266 (32,4)	123 (32,5)	143 (32,3)	%46,2
ETBA (%)	48 (5,8)	41 (10,8)	7 (1,6)	% 85,4
Yara (%)	26 (3,2)	11 (2,9)	15 (3,4)	% 42,3
Katater(%)	28 (3,4)	7 (1,9)	21 (4,7)	% 25
Periton (%)	37 (4,5)	2 (0,5)	35 (7,9)	% 5,4
Gaitada VRE (%)	128 (15,6)	37 (9,8)	91 (20,5)	% 28,9
TOPLAM	822 (100)	379 (100)	443 (100)	% 46,1

ETBA : Endotrakeal/bronşialaspirat, VRE : Vankomisin dirençli enterokok
Üreme oranı üreme olanların alınan kültür sayısına oranıdır.

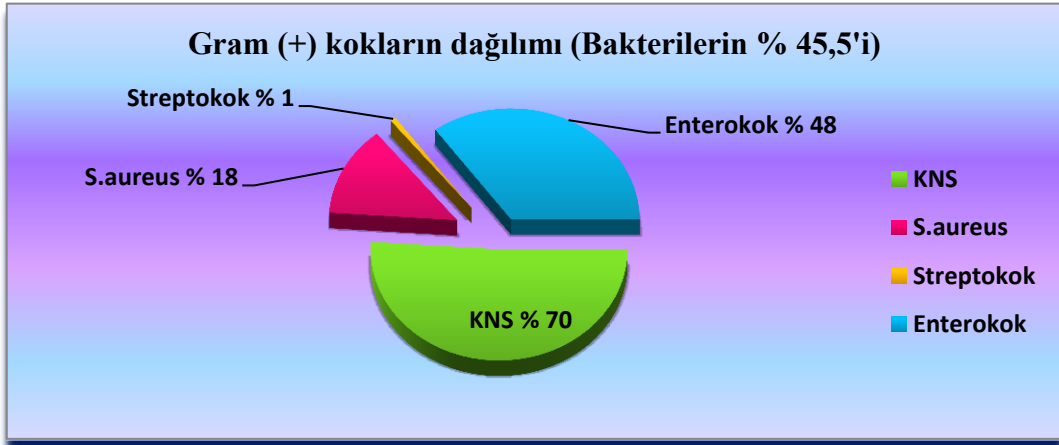
Tablo 4.13’e göre mikroorganizmalar gruplar olarak değerlendirildiğinde en sık üreyen grubun bakteriler olduğu (% 75,4), bakterilerden en sık üreyen grubun gram(-) basiller olduğu gözlemlendi (%41,1). Bakteri grubunun %54,5’ini gram(-) basillerin, % 45,5’ini gram(+) kokların oluşturduğu görüldü. (şekil 4.13.) Gram(-) basiller ve gram(+) koklar şekil 4.9. ve 4.10.’da gösterilmiştir. Gram(-) basillerin ve gram(+) kokların en sık kanda ürediği saptandı [sırasıyla %26,8 (44/164) ve %66,4 (91/137)]. Mikroorganizmalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise en sık üreyen mikroorganizma candida [%24,6 (98/399)] ve en sık ürediği yer idrar [%65,3 (64/98)] olarak belirlendi. Bunu sırasıyla en sık üreyen bakteriler olan acinetobacter (%18,6) ve KNS’nin (%17,5) takip ettiği görüldü. Acinetobacterin en sık ETBA’da ürediği (%40,5), KNS’nin de en sık kanda ürediği (%80) belirlendi. Mikroorganizmalar gruplar olarak değerlendirildiğinde üreme ortamında en sık saptanan gruplar kanda ve kateterde gram(+) koklar (sırasıyla %61,1 ve %66,7); idrarda candida (%56,6); boğazda, ETBA’da ve yarada gram(-) basiller (sırasıyla %66,1, %80,4, % 75) olarak belirlendi. Mikroorganizmalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise üreme ortamında en sık saptananlar kanda ve kateterde KNS (sırasıyla %37,6 ve %66,7), idrarda candida (%56,6), ETBA’da ve boğazda acinetobacter (sırasıyla % 58,8 ve % 27,4), yarada e.coli (%31,3) olarak belirlendi. (Tablo 4.13.) Tablo 4.13 şekil 4.14’te şematize edilmiştir.

Tablo 4.13. Kültürlere göre mikrobiyolojik etken sıklığı

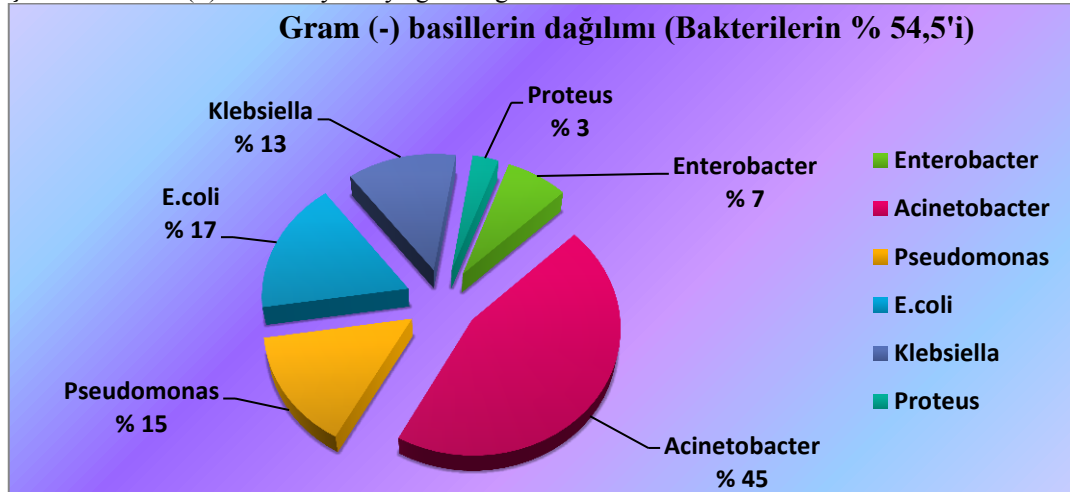
Kültürü yapılan örnek / mikrobiyolojik etkenler	Mantar (Candida)	Bakteriler	Gram-pozitif koklar	KNS	S. aureus	Enterokok	Streptokok	Gram-negatif basiller	Enterobacter	Acinetobacter	Pseudomonas	E. coli	Klebsiella	Proteus	TOPLAM	(%)
Kan	14	135	91	56	8	26	1	44	1	24	5	8	5	1	149	37,3
Periton sıvısı	-	2	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	2	0,5
İdrar	64	49	26	6	1	19	-	23	1	2	6	9	4	1	113	28,3
Katater ucu	-	6	4	4	-	-	-	2	1	1	-	-	-	-	6	1,5
Yara akıntısı	-	16	4	1	3	-	-	12	1	-	3	5	1	2	16	4
Boğaz sürüntüsü	16	46	5	1	3	1	-	41	7	17	4	4	9	-	62	15,5
ETBA	4	47	6	2	3	1	-	41	1	30	6	1	2	1	51	12,8
TOPLAM	98	301	137	70	18	48	1	164	12	74	24	28	21	5	399	100
(%)	24,6	75,4	34,3	17,5	4,5	12	0,3	41,1	3	18,6	6	7	5,3	1,3	100	

KNS : Koagülaz negatif stafilokok, ETBA : Endotrakeal/bronşial aspirat

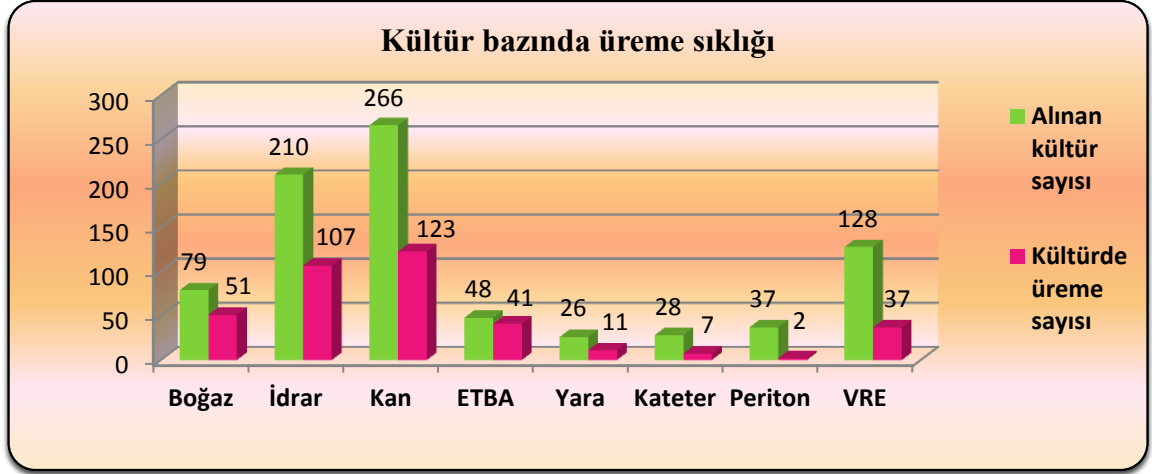
(Tablonun okunma kolaylığı açısından örnek vermek gerekirse; candida en sık idrarda üremiştir (64/98). Aynı şekilde idrarda en sık üreyen de candidadır (64/113), candida tüm üremelerin %24,6'sıdır (98/399). İdrardaki üremeler de tüm üremelerin %28,3'üdür (113/399)



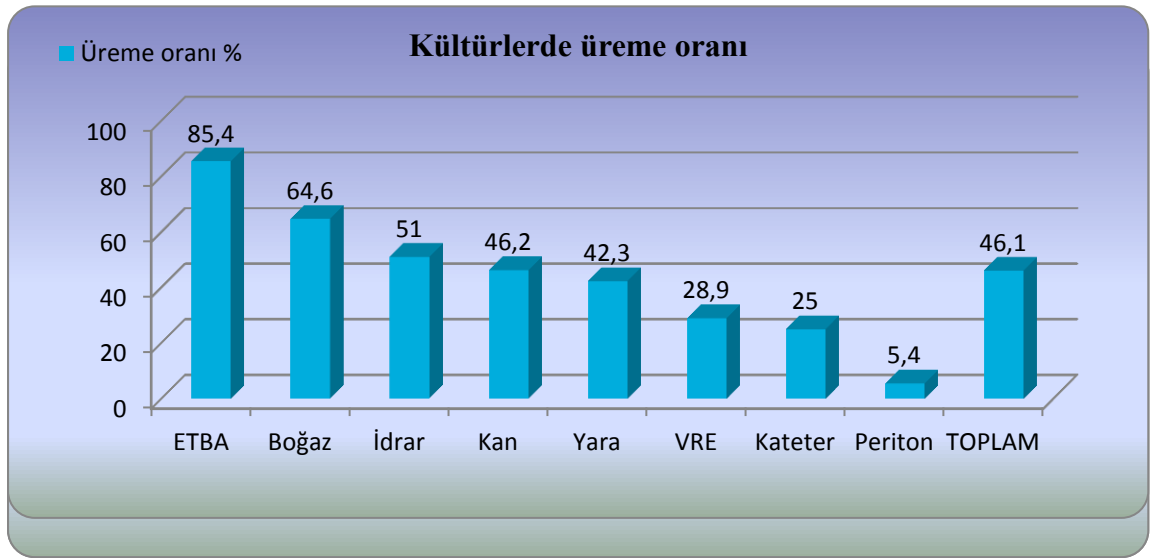
Şekil 4.9. Gram (+) kokların yüzdeye göre dağılımı



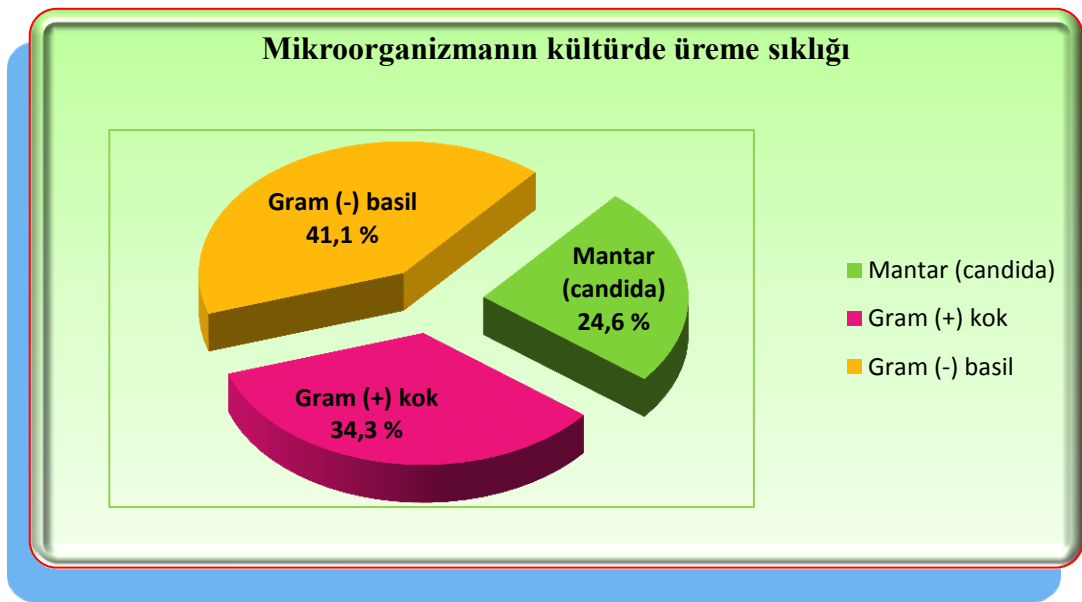
Şekil 4.10. Gram (-) basillerin yüzdeye göre dağılımı



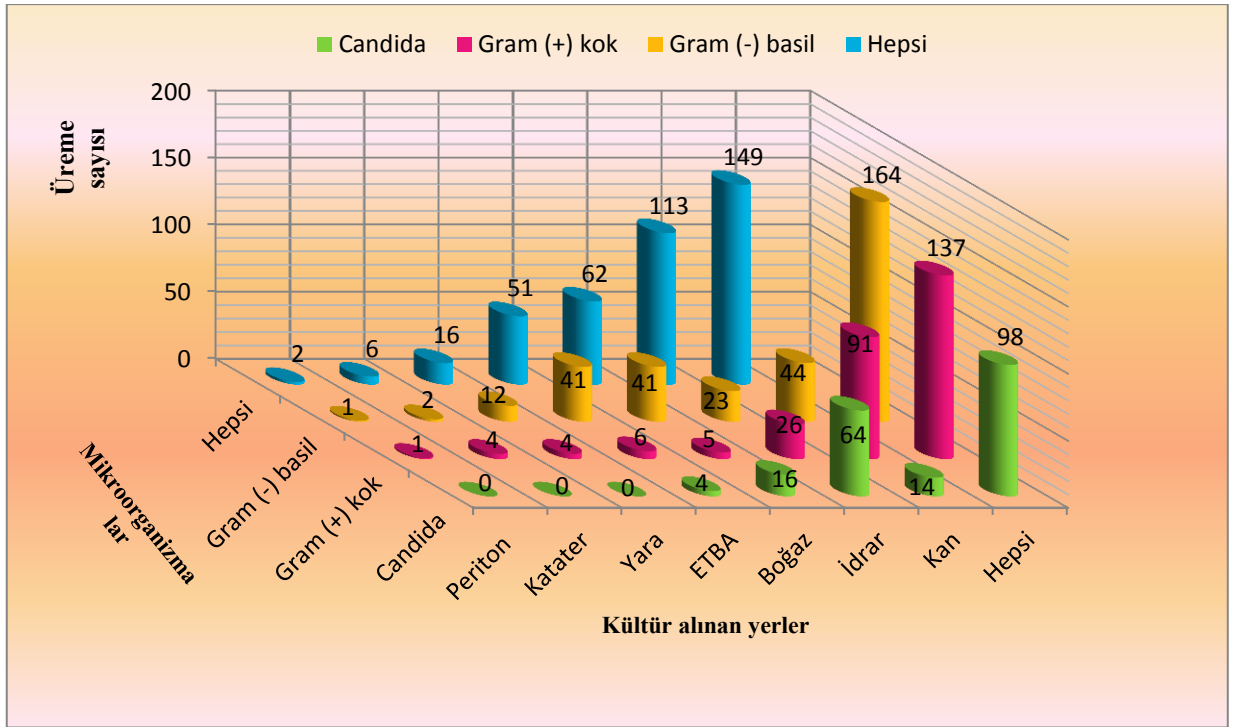
Şekil 4.11. Kültür bazında üreme sıklığı



Şekil 4.12. Kültürlerde üreme oranı



Şekil 4.13. Mikroorganizmanın kültürde üreme sıklığı



Şekil 4.14. Mikroorganizma gruplarının üreme yerlerine göre sıklıklarının şematik gösterimi

Üreme olan hasta bazında değerlendirildiğinde kültür alınan hasta sayısı 355(%74,7),üreme olan hasta sayısı 233'tür. Kültür alınmayan hasta sayısı 120'dir, 60'ı (%50) yaşamış 60'ı (%50) ölmüştür. Diğer veriler Tablo 4.11. ve Tablo 4.14.'teki gibidir.

Tablo 4.14. Etken mikroorganizma grubu-mortalite ilişkisi

Etken mikroorganizma grubu	Üreme olan hasta sayısı	Üreme olan hasta yüzdesi (tüm üreme olanlarda)	Ölen hasta sayısı ve %	p
Gram-pozitif kok (1)	133	57,1	80 (% 60,2)	0,613
Gram-negatif basil (2)	122	52,4	90 (%73,8)	<0,001
1 ile 2 beraber	52	22,3	38 (% 73,1)	0,025
Mantar (candida) (3)	85	36,5	61 (% 71,8)	0,006
1,2,3 beraber	20	8,6	17 (%85)	
Herhangi biri (1 veya 2 veya 3)	233	100	152 (% 65,2)	

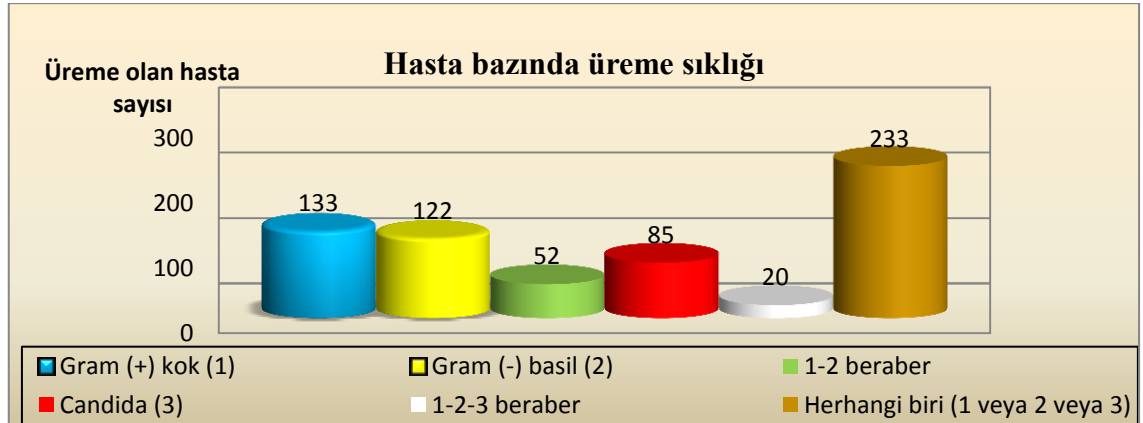
Tablo 4.14'teki verilere dayanarak en sık üreyen grup gram (+) kok'lardır (%57,1) Tüm üreme olan hastaların % 65,2'si ölmüştür. Ölüm oranı en yüksek grup her üçünün ürediği grup (%85) ancak tek olarak değerlendirildiğinde gram-negatif basil grubu (%73,8) ve aynı zamanda en sık ölüm (90 kişi) gözlenen grup gram-negatif basil grubudur. Kültürde gram (+) kok üremesi mortalite ile ilişkili bulunmazken gram (-) basil, candida veya hem gram (-) basil hem gram (+) kok üremesi mortalite ile ilişkili olarak bulundu. Örneklem küçük olduğu için (n=20) her üçünün üremiş olduğu

hastalarda üremenin mortalite ile ilişkisi belirlenemedi. Tablo 4.15'e göre üreme olan 233 hastanın 81'i (% 34,8) yaşamış, 152'si (% 65,2) ölmüştür. Üreme olup yaşayanlarda en sık üreyen mikroorganizma grubu gram (+) koklar (53 hasta, %22,8), ölenlerde ise gram (-) basildir (90 hasta, % 38,6)

Tablo 4.15. Hasta bazında üreyen mikroorganizma gruplarının sıklıkları

		Üreme olup yaşayan				Üreme olup ölen				Toplam	
		Toplam	Kendi grubu üreyip yaşayanlar içinde (%)	Kendi grubu üreyenler içinde (%)	Tüm üreme olanlar içinde (%)	Toplam	Kendi grubu üreyip ölenler içinde (%)	Kendi grubu üreyenler içinde (%)	Tüm üreme olanlar içinde (%)	Sayı	Tüm üreme olanlar içinde (%)
Gram (+) kok	+	53	65,4	39,8	22,8	80	52,6	60,2	34,3	133	57,1
	-	28	34,6	28	12	72	47,4	72	30,9	100	42,9
Toplam üreme olan hasta sayısı		81	100		34,8	152	100		65,2	233	100
Gram (-) basil	+	32	39,5	26,2	13,7	90	59,2	73,8	38,6	122	52,4
	-	49	60,5	44,1	21	62	40,8	55,9	26,6	111	47,6
Toplam üreme olan hasta sayısı		81	100		34,8	152	100		65,2	233	100
Her ikisi	+	14	17,3	26,9	6	38	25	73,1	16,3	52	22,3
	-	67	82,7	37	28,8	114	75	63	48,9	181	77,7
Toplam üreme olan hasta sayısı		81	100		34,8	152	100		65,2	233	100
Candida	+	24	29,6	28,2	10,3	61	40,1	71,8	26,2	85	36,5
	-	57	70,4	38,5	24,5	91	59,9	61,5	39,1	148	63,5
Toplam üreme olan hasta sayısı		81	100		34,8	152	100		65,2	233	100

Her ikisi : Gram (+) kok ve gram (-) beraber üreyen



Şekil 4.15. Hasta bazında üreme sıklığı

5. TARTIŞMA

Çağımızda tıpta meydana gelen gelişmeler sepsis görülme sıklığını arttırmış ve sepsisi ölüm sebepleri arasında ön sıralara çekmiştir. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen sepsise bağlı ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Son 20 yılda sepsis insidansı 20 kat artmış, ABD verilerine göre sepsis her yıl 700.000' i aşkın yeni vaka ve 200.000 ölüm nedeni olarak gösterilmiştir (Harrison,2008). Sepsiste mortalitenin yüksek olması genellikle tanı ve uygun tedavinin gecikmesine bağlı olmaktadır. Ancak bunun dışında sepsiste mortaliteyi etkileyen başka faktörler de vardır ve bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörlerin bilinmesi muhakkak tanı ve tedavi aşamalarında hekimin daha dikkatli ve daha profesyonel olmasını sağlayacaktır. Çalışmamızın amacı NEÜMTF dahiliye YBÜ'de sepsiste mortalite oranını ve mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemektir. Hastanemizde daha önce bu konuyu içeren bir çalışma yapılmamıştır ve bu çalışma ileri ki çalışmalar için de bir temel teşkil edecektir.

Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis / ağır sepsis mortalite oranlarının çeşitli yayınlarda % 20-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Fransa'da 22 merkezde yapılan bir çalışmada septik şok hastalarında mortalite oranı % 60.1 olarak bildirilmiştir. 28 yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen bir yıllık kohort çalışmasında septik şok hastalarında hastane kökenli enfeksiyonu olan grupta hastane içi mortalite hızı % 66'ya kadar çıkmaktadır [Alberti C, 2002]. 2008 yılında Brezilya'nın epidemiyolojik verilerini sunan bir çalışmada ağır sepsis ve septik şokta ortalama mortalite oranı % 64 olarak sunulmuştur [Rezende E, 2008]. Brezilya'da yapılan bir çalışmada sepsis sıklığı yüksek ve genel YBÜ mortalite oranı % 31,1 bulunmuştur (Fernando Z., 2008) Avrupa ve ABD'deki çalışmalarda sepsisli hastalarda genel mortalite oranı % 13,5 - % 53,6 olarak bildirilmiştir. (Engel C, 2007, Vincent JL, 2006, Bernard GR, 2001, Rivers E, 2001) Ballester ve arkadaşlarının yaptığı sepsis ile ilgili çalışmada hastaların % 42,5'i ölmüştür (Ballester JCA, 2008) Septik şok hastalarıyla yapılan EPISS çalışmasında YBÜ'deki mortalite oranı % 39,5 olarak bulunmuştur. (Quenot JP¹, 2013) YBÜ hastalarıyla yapılan SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) çalışmasında YBÜ'deki sepsis sıklığı % 37,4 ve YBÜ'deki mortalite oranı % 27 olarak bulunmuştur. (Vincent JL, 2006) Medline taramasına göre ülkemizde sepsiste mortalite ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Cerrahpaşa Üniversitesi'nde 5 yıllık bir çalışma sonucu klinik sepsis sıklığı % 35,5 ve genel mortalite oranı % 53 olarak bulunmuştur, ancak bu yeni doğanlarda yapılan bir

çalışmadır (Fatih Akova, 2001). Başka bir çalışmada ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda sıklık % 67,7 bulunurken genel mortalite oranı % 24,4 bulunmuştur (Zuhal Karakurt, 2010). Yine Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada ağır sepsis ve septik şok hastalarında retrospektif incelemede genel mortalite oranı % 64,2 ve hedefe yönelik tedavi uygulaması sonrası ise % 54,8 olarak bulunmuştur (Elif Çopuroğlu, 2011) Başka bir çalışmada sepsisli hastalarda mortalite oranı % 42,8 olarak bulunmuştur (Öykü Aksoy, 2014) Fırat Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada nazokomiyal sepsis sıklığı % 17,2 ve mortalite oranı % 63 olarak bulunmuştur (Erol Sevim, 2011) Hastanemizde acil YBÜ'de yapılan bir çalışmada (Pınar B., 2012) sepsisli hastaların % 44'ünün ve septik şoklu hastaların % 53,8'inin öldüğü gözlenmiştir. Medline taramasına göre bu çalışma dahiliye YBÜ'deki sepsisli hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri araştıran Konya'daki ilk çalışmadır. Bizim verilerimize göre 2011-2012 yıllarında Dahiliye YBÜ'de takip ve tedavi edilen toplam 913 hastada SIRS sıklığı % 61,2, sepsis sıklığı % 52, SIRS'lular arasında sepsis sıklığı % 85, 475 sepsisli hastada mortalite oranı ise % 58,3 olarak bulunmuştur.

Yaş, bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. SOAP çalışmasında (Vincent JL, 2006) sepsiste medyan hasta yaşı 65 (51-74) olarak bulunmuş ve ileri yaş mortalite prediktörü olarak bildirilmiştir. EPISS çalışmasında (Quenot JP¹, 2013) medyan yaş 68 (58-78) olarak bulunmuş ve yaş sağdan sansürlü olarak değerlendirildiği zaman mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 298 sepsis hastasında yapılan bir çalışmada da 45 yaş üstü mortalite ile ilişkili bulunmuştur (H.V. Prashanth, 2011) Sepsis insidansı orantısız olarak yaşlı erişkin (≥ 65 yaş) hastalarda artmıştır ve sepsis için yaş bağımsız bir mortalite belirtecidir. Dahası hastane yatışı sırasında ölen yaşlı erişkinlerin daha erken öldüğü ve hayatta kalan yaşlı erişkinlerin ise taburcu olduktan sonra özel bir bakıma veya rehabilitasyona daha sık ihtiyaç duyduğu görülmüştür (Martin GS, 2006). Yaş, nozokomiyal sepsis olgularında prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle 65 yaş ve üzerinde değişik risk faktörleri (altta yatan hastalık, kateterizasyon, hücrel ve humoral immün yanıtta azalma, vb.) nedeniyle nozokomiyal sepsis geliştiğinde mortalite oranları yüksek seyretmektedir (Pittet D, 1997, Poutanen SM 1997, Deulofeu F, 1998). İleri yaş ayrıca bakteremik bireylerde septik şokun gelişimine katkıda bulunan önemli değişkenlerden biridir (Leibovici L, 1997). İleri yaş yanında özellikle bir yaşın altında gelişen sepsis olgularında da prognoz diğer yaş gruplarına göre daha kötüdür (Moro ML, 1996). Fırat üniversitesinde yapılan çalışmada yaş artışı mortaliteyi artıran bir faktör olarak bulunmuştur (Erol Sevim, 2011) Bizim

çalışmamızda saptanan yaşla ilgili veriler Tablo 4.1.'deki gibidir (bkz. sf 73) 65 yaş ve üstü olan hastaların oranı tüm hastalarda % 56,4, yaşayanlarda % 56,6 ve ölenlerde % 56,3 olarak belirlendi. Yaş artışı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p = 0,412$).

Cinsiyet bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. SOAP çalışmasında (Vincent JL, 2006) sepsiste erkekler % 63 oranında ve kadın cinsiyet mortalite prediktörü olarak bildirilmiştir. EPISS çalışmasında (Quenot JP¹, 2013) erkekler 63,9 oranında bulunmuştur. Başka bir çalışmada cinsiyetin mortaliteye etkisi bulunmamıştır (H.V. Prashanth, 2011) Cerrahi YBÜ sepsis hastalarıyla yapılan bir çalışmada kadın cinsiyeti mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Eachempati SR,1999). Pietropaoli ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif kohort bir çalışmada 98 tane YBÜ'den toplam 18757 hastayı incelemişler. Sepsis ve septik şokla YBÜ'de yatan hastaların cinsiyetleriyle mortaliteleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmişler. Elde ettikleri sonuçlarda 8702 (% 46) kadın hastanın mortalitesinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varmışlar (OR:1.11) (Pietropaoli AP,2010). Nazokomiyal sepsis olgularında cinsiyet genel olarak prognozu belirleyen bir faktör olarak ortaya konmamasına karşın, Stroud ve arkadaşları çalışmalarında enterokok bakteremili hastalarda cinsiyetin mortaliteden sorumlu önemli bağımsız bir belirleyici olarak ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (Stroud L, 1996). M.W. Wichman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine yatan toplam 4218 hastayı değerlendirmişler. Bu hastaların 2709 tanesi erkek ve 1509 tanesi kadınmış. Kadın hastaların % 7,6 'sında erkek hastaların % 10,4'ünde sepsis/septik şok gelişmiş. Bu hastalarda mortaliteyi değerlendirdikleri vakit; kadınlarda % 65,5, erkeklerde % 64,9 değeriyle karşılaşmışlar. Sonuç olarak sepsis ve septik şokta mortaliteyle cinsiyet arasında ilişki yoktur sonucuna varmışlardır (M. W. Wichmann, 2000). Bizim çalışmamızda cinsiyet ile ilgili veriler Tablo 5.1.'deki gibidir. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p = 0,129$)

YBÜ'de kalınan gün sayısı SOAP çalışmasına göre (Vincent JL, 2006) medyan olarak 3 (2-7) olarak bulunmuştur. EPISS çalışmasında (Quenot JP¹, 2013) YBÜ'de kalınan medyan gün sayısı 9 (3-19) olarak bulunmuştur. Brezilya'da yapılan bir çalışmada (Fernando Z., 2008) SIRS'lı hastalarda YBÜ'de medyan kalım süresi literatürdekilere benzer olarak 6 gün olarak belirlenmiştir (Angus DC, 2001, Finfer S., 2004, Brun-Buisson C., 2004) ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$). YBÜ'de kalış süresi temel olarak nazokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından risklidir.

Nazokomiyal sepsis olgularında ortalama hastanede ek yatış süresi değişik çalışmalarda 7 - 28,5 gün arasında bulunmuştur (Spengler RF,1978, Jarvis WR, 1996). Karşılaştırmalı gruplarda yapılan çalışmalarda Pittet ve arkadaşları, nazokomiyal sepsis ve kontrol grupları için hastanede yatış süresini sırasıyla 5,4 ile 30 gün, Valles ve arkadaşları sırasıyla 34,6 ile 6,1 gün olarak bulmuşlar ve bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (Pittet D, 1994, Valles J, 1997). YBÜ, diğer bölümlere göre nazokomiyal sepsis sıklığının fazla olduğu yerler olup, Valles ve arkadaşlarının çalışmalarında hastanın YBÜ'ye kabulü ile nazokomiyal sepsis gelişimi arasında yaklaşık 16 günlük bir süre geçtiği belirlenmiştir (Valles J, 1997). Bu sonuç ek yatış süresinin uzamasında ve nazokomiyal sepsis gelişmesinde YBÜ'nün önemli bir faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde 10 günden fazla kalma mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür (Dudek GL, 1996, Vincent JL, 1995). Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada gün sayısı mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (Mehmet Baran B., 2012). Bizim çalışmamızda YBÜ'de kalınan gün sayısı ile ilgili veriler tablo 4.1.'de verilmiştir (bkz. sf 73) Medyan ve interkuartil aralık olarak 5 (3-9) ortalama olarak ise $6,9 \pm 5,8$ olarak hesaplandı. Ölenlerin % 25'inin 3 gün, % 50'sinin 5 gün, % 75'inin 10 gün, % 95'inin 21 gün YBÜ'de kaldığı belirlenmiş olup YBÜ'de kalınan gün sayısının artışı ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır ($p = 0,517$) Çalışmamızda nazokomiyal veya hastane kaynaklı enfeksiyon ayrımı yapılmamıştır.

Literatürde YBÜ'e geliş sebebi ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamıştır. SOAP çalışmasında (Vincent JL, 2006) hastaneye geliş sebebi olarak sıklıklar kardiyovasküler % 32, respiratuar % 19, nörolojik % 16 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda YBÜ'ye geliş sebepleri ile ilgili veriler Tablo 5.1.'deki gibidir. En sık geliş nedenleri sırasıyla respiratuar nedenler (% 29,9), nörolojik nedenler (% 20,8) ve GİHBP nedenler (%17,7) olarak belirlenmiştir. Respiratuar ve nörolojik nedenler % 50,7 oranı ile geliş nedenlerinin yaklaşık yarısıdır. Ölenlerde en sık geliş sebebi respiratuar nedenler iken (% 35,7) yaşayanlarda en sık geliş sebebi GİHBP nedenlerdir (% 26,8). Respiratuar ve GİHBP nedenlerle YBÜ'ye başvuru mortalite ile ilişkili olarak bulunurken (sırasıyla $p = 0,001$, $p < 0,001$) diğer nedenler ile YBÜ'ye gelme mortalite ile ilişkili bulunmadı: Nörolojik neden ($p=0,340$), kardiyak neden ($p=0,774$), sebebi bilinmeyen genel durum bozukluğu ($p=0,537$), postoperatif neden ($p=1,00$), kan şekeri ile ilgili neden($p=1,00$), hayatı tehdit eden enfeksiyon($p=0,218$). Ancak bu nedenler YBÜ'ye gelişin asıl nedenleridir, eş zamanlı olarak bir hastada bu nedenlerden birden

fazla sebep olabilir dolayısıyla bu sonuçlar gerçek sıklıkları yansıtmıyor olabilir, sebeplerle mortalite ilişkisini inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvaziv prosedürlerden mekanik ventilasyon uygulaması mortalite ile ilişkilidir. Jean Yves fagon ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada 567 entübe yoğun bakım hastasını inceleyip kültürlerini almışlar. Bunların 59 tanesinde takiplerde ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişimini tespit etmişler. Entübasyon süresi arttıkça VİP ihtimalinin arttığı ve mortalitede bir artış olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Jean-Yves Fagon,1989). 1495 septik şoklu hastada yapılan EPISS çalışmasında hastaların % 83,9'unun invaziv mekanik ventilasyona, % 24, 2'sinin non invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada (Fernando Z., 2008) mortalite oranı mekanik ventilasyon uygulananlarda % 47,6 ve uygulanmayanlarda % 18,2 olarak belirlenmiş ve mekanik ventilasyon uygulanması mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,001$) Anna Lisa Carlucci ve arkadaşlarının yapmış olduğu 689 hastalı bir çalışmada İMV ve NIMV alan hastaları kıyaslamışlar ve İMV grubunda NIMV grubuna kıyasla dirençli enfeksiyon gelişme ve mortalitenin bariz olarak daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (Annalisa Carlucci, 2001). Bizim çalışmamızda ölenlerin % 73,6'sının mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu, % 26,4'ünün olmadığı saptandı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı olmayanlara göre belirgin olarak fazla bulunmuştur (% 83,6 ve % 31,6 , $p < 0,001$) (Tablo 5.1.). SOAP çalışmasında da benzer oranlar bulunmuştur (Vincent JL, 2006)

İnvaziv girişimlerin uygulanması, süreleri ve sayılarının mortaliteyle ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Colpan ve ark. (Colpan A,2005) entübasyon ve süresi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme, santral venöz katater uygulaması ve TPN'nin mortaliteyi artırmada etkili olduğu bildirilmiştir. Annane ve ark. (Annane D,2003), septik şoklu hastalarda yaptıkları bir çalışmada mekanik ventilasyon ve sağ kalp kateterizasyonunun mortaliteyi arttıran invaziv girişimler olduğunu belirtmişlerdir. Erbay ve ark. (Erbay H, 2003) mekanik ventilasyon ve NGT uygulanmasının mortaliteyi artırmada etkili, ancak üriner kateter ve cerrahi drenlerin mortalite üzerinde etkili olmadığı bildirilmişlerdir. Fırat Üniversitesi'nde yapılan çalışmada entübasyon, mekanik ventilasyon, üretral kateterizasyon ve nazogastrik tüp uygulamasının sepsisli hastalarda mortaliteyi artırdığı saptandı. Ancak, TPN, enteral beslenme, göğüs tüpü, açık-kapalı abdominal dren, operasyon dışı invaziv girişimlerin ise mortaliteyi arttırıcı etkisinin olmadığı gözlemlendi. Yine invaziv girişimlerin uygulama süresi ve uygulama sayısının mortaliteyi arttırmadığı saptandı. (Erol Sevim, 2011)

İstanbul'da yapılan bir çalışmada kateter ve mekanik ventilasyon uygulaması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Zuhal K.,2010) Bizim çalışmamızda kateterle ilgili veriler Tablo 5.1.'deki gibidir. Kateter bulunanların % 60,7'si, kateter bulunmayanların %37,5'i ölmüş olarak saptandı. Kateter bulunması mortalite ile ilişkili olarak bulundu. (p=0,003)

Sepsisli hastalarda organ disfonksiyonu ve altta yatan hastalık sıklığı ile bunların mortalite üzerine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Alberti ve ark. (Alberti C, 2002) sepsis saptanan olguların % 46,1'inde kardiyovasküler sistem hastalığı, % 75,9' unda solunum sistemi hastalığı, % 77,4'ünde böbrek yetmezliği, % 15,2'sinde hematolojik hastalık, % 50'sinde nörolojik bozukluk varlığı bildirilmiştir. Yine Alberti ve ark. 2003 yılında yayınlanan makalelerinde immünoşüpresyon, KOAH, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve KBY' nin sepsisli olgularda ölüm riskini arttırdığını bildirmişlerdir [Alberti, C.,2003) Arvanitidou ve ark. malignite, DM, KOAH ve sirozun mortaliteyi arttırmadığını bildirmişlerdir [Arvanitidou M, 2005]. 2009' da yayınlanan bir makalede komorbiditelerin sepsisli hastalarda hastane içi mortalite hızı için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir [Khwannimit B, 2009.]. SOAP çalışmasında hematolojik kanser ve siroz mortalite belirteci olarak belirlenmiştir (Vincent JL, 2006). EPISS çalışmasında (Quenot JP¹ , 2013) en sık komorbidite immünoşüpresyon (%30,9), diğer komorbiditeler ise sıklıklarına göre DM (% 26), KBY (%11,6), KKY (% 10,8), siroz (% 8,9), kronik solunum yetmezliği (% 7,6) olarak belirlenmiş, immünoşüpresyon mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Van Gestel ve ark.'larının yaptığı çalışmada (Van Gestel A, 2004) ağır sepsis ve sepsis olgularında sırasıyla kronik akciğer hastalığı % 26 ve % 25, kalp hastalığı % 9 ve % 8, karaciğer yetmezliği %1 ve %2, DM %19 ve %17, böbrek yetmezliği % 10 ve %13, solid tümör % 24 ve % 26, kalp hastalığı öyküsü olanlar %13 ve %13 oranlarında bildirilmiştir. Fırat Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, sepsis saptanan olguların %79' unda solunum yetmezliği, %79'unda nörolojik bozukluk, %28,3'ünde solid tümör, %25,9'unda böbrek yetmezliği saptanmıştır. Solunum yetmezliğinin mortaliteyi artırıcı etkisinin olduğu bununla birlikte, kronik akciğer hastalığı, DM, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluğun bu çalışmada mortaliteyi arttırmadığı saptanmıştır. (Erol Sevim, 2011) İstanbul'da yapılan bir çalışmada DM, böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar mortalite ile ilişkili bulunmazken kronik respiratuar hastalıklar mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Zuhal K.,2010) Bizim çalışmamızda kronik akciğer hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı mortalite ile ilişkili olarak (p değerleri sırasıyla 0,024 ve

0,040); DM, HT, SSS hastalığı ve malignite mortalite ile yakın ilişkili olarak bulunurken (p değerleri sırasıyla 0,007, 0,001, 0,003 , <0,001), KBY ve kronik kalp hastalığı mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,065 ve 0,855) (tablo 5.1.)

Sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörler arasında enfeksiyon odağı da yer alır. Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında hastane ve toplum kökenli pnömonilerin her ikisinde de en sık enfeksiyon odağı; akciğer, ikinci sıklıkta sindirim sistemi ve daha sonra üriner sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur (Alberti C, 2002). Yine Alberti ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmasına göre (Alberti C, 2003) enfeksiyon odağı % 62 oranında akciğer, % 15 oranında intraabdominal olarak belirtilmiştir. Angus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Angus DC, 2001) ağır sepsisli hastalarda akciğer % 44 oranında enfeksiyon odağı iken abdominal enfeksiyonlar % 9 oranında saptanmıştır. Kanıtlanmış enfeksiyonu olan 1052 hasta ile yapılan eski bir çalışmaya göre (Brun-Buisson C, 1995) abdominal enfeksiyonların insidansı % 32'lik bir oranla yüksek saptanmıştır ancak aynı çalışmada yine akciğerler % 40 oranı ile en sık odaklardır. EPISS çalışmasına göre (Quenot JP , 2013) septik şoktan sorumlu enfeksiyon odakları en sık pulmoner (% 48,5), ikinci sıklıkta abdominal (% 17,6) ve üçüncü sıklıkta üriner sistem (% 9,5) olarak belirlenmiştir. 2006'da yayınlanan SOAP çalışması (Vincent JL, 2006) sonucunda en sık enfeksiyon odağı olarak akciğer (% 68), bunu takiben karın (% 22), kan (% 20) ve idrar yolu (% 14) saptanmıştır. Fırat üniversitesi'ndeki çalışmada (Erol Sevim, 2011) pulmoner, intra-abdominal ve üriner sistem enfeksiyonları YBÜ'de tüm nozokomiyal sepsis kaynaklarının %80,2'sini oluşturduğu ve en sık üç sepsis kaynağının sıklık sırasına göre %38,3 ile pulmoner (pnömoni ve VİP), %29,7 ile üriner, %12,4 ile intraabdominal olduğu bildirilmiştir. Yine ülkemizdeki bir çalışmada toplum kökenli sepsiste en sık pnömoni, pyelonefrit, kolanjit-kolesistit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, endokardit görülmektedir. Hastane kökenli sepsiste ise pnömoni, sonda veya girişimle ilişkili ürosepsis, kateter enfeksiyonları, karın içi enfeksiyon sık görülen odaklardır (Fadıl V,2009). Solunum sisteminden kaynaklanan ya da kaynağı bilinmeyen bakteremiler daha mortal seyretmektedir (Pittet D ,1997, Conterno LO, 1998, Rello J, 1994) Uzun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kaynağı bilinen gram negatif bakteremide mortalite %38, kaynağı bilinmeyen bakteremide mortalite %51 olarak bulunmuştur (p= 0.01) (Uzun Ö, 1992.). Pittet ve arkadaşları ise primer nozokomiyal sepsis olgularında %30, sekonder nozokomiyal sepsis olgularında %43 (pnömonilerde %69, üriner sistem enfeksiyonlarında %44, vb.)

oranında mortalite bildirmişlerdir (Pittet D ,1997). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak (Annane D, 2003, Martin CM, 2009, Brun-Buisson C, 2004, Vincent JL, 2006, Martin GS, 2003, Quenot JP , 2013) en sık enfeksiyon odağı akciğer olarak belirlenmiştir (% 45,1) Bunu ikinci sıklıkla idrar yolu enfeksiyonları takip etmektedir (% 31,8) Yaşayan ve ölenlere baktığımızda sıklıkların aynı sıra ile olduğu görülmektedir. Enfeksiyon odaklarından akciğer ve hepatobiliyer-pankreas mortalite ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla <0,001 ve 0,021)

Ağır sepsis hastalarında mortalite hızını belirleyen önemli bir zaman dilimi, hastaların yoğun bakıma gelmeden önce geçirdikleri dönemdir. Bu “altın saatler”de nelerin yapıldığı ya da nelerin yapılmadığı hastanın yoğun bakıma kabul anı ve sonrası gelişen organ yetmezliklerini, uygulanacak tedavilerin yoğunluğunu, hastaların mortalite hızlarını belirlemektedir. Rivers ve arkadaşlarının erken hedefe yönelik tedavi yaklaşımını tanımladıkları çalışmalarında; hastaların acil serviste geçirdikleri ilk 6 saatte uygun sıvı tedavisi, inotropik ve vazopressör tedavi almalarının hipotansiyonla ve global hipoksiyle doğru mücadele verilmesinin hastaların yoğun bakıma nakli sonrası ilk 72 saatte mekanik ventilatöre olan gereksinimlerini, vazopressör ve inotrop ihtiyaçlarını, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmakta ve daha ağır hastalarda daha belirgin olmak üzere mortaliteyi mutlak %16 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Rivers, E., 2001) Uygun olmayan antibiyotik başlanan hastalarda yoğun bakımda uygun antibiyotik başlanan hastalara kıyasla mortalite 8 kat artmaktadır (Garnacho-Montero, 2003). Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen her saatte mortalite % 9 artmaktadır (Garnacho-Montero, 2006) Çalışmamız retrospektif olduğu için hedefe yönelik erken tedavi unsuru değerlendirilememiştir. Bu konuda YBÜ’ümüzde ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sepsis evresi mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür. SOAP çalışmasında ağır sepsiste mortalite oranı % 32,2 iken bu değer septik şokta % 54,1 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada septik şok durumunda hasta mortalitesinin arttığı belirlenmiştir (Rui P. Moreno,2008). Emanuel Rİvers arkadaşlarının yapmış olduğu 263 sepsis hastasını içeren bir çalışmada septik şok grubunda mortalite % 46,5 iken septik şok olmayanlarda % 30,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca septik şok grubunda APACHE II skorunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emanuel Rivers,2001). Brezilya’da yapılan bir çalışmada (Fernando Z., 2008) enfeksiyöz olmayan SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok vakaları için sırasıyla mortalite oranları % 6,1, % 10,1, % 22, % 64,8 olarak saptanmıştır. Hastanemizde yapılan bir çalışmada (Pınar B., 2012) mortalite

oranı sepsisli hastalarda % 44 septik şoklu hastalarda % 53,8 olarak belirlenmiştir. Çalışmamız retrospektif olduğundan ve hasta sayısı çok olduğundan dolayı sonuçların hatalı olacağı düşünülmüş olup çalışmamızda sepsis evrelerine yer verilmemiştir. Ancak çalışmamızda tansiyon değer aralıklarının kötüleşmesinin mortalite ile ilişkili olması da sepsis evrelerinin mortalite ile ilişkisiyle örtüşmektedir.

CRP değerinin prognostik belirteç olması hakkında değişik yayınlar bulunmaktadır. Bir makalede yoğun bakım hastalarında CRP değeri ile APACHE skorunun korele olduğu, CRP değerinin organ yetmezlik gelişimi ve mortalite konusunda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [Prieto MF,2008]. Buna karşın 2009 da Silvestre ve ark.' larının 158 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada CRP takibinin sepsis tanısı ve prognozu belirlemede iyi bir belirteç olmadığını belirtmişlerdir [Silvestre J.,2009.]. Susanna M. ve arkadaşları tarafından YBÜ'de takip edilen hastalarda, yatışının erken döneminde bakılan serum CRP düzeyleriyle, gelişen organ yetmezliği arasında ilişki araştırılmıştır. Çalışmada hastalar, CRP değeri 1 mg/dl'nin altında 1-10 arası ve 10'un üzerinde olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve 1. grupta hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin ortalama 6.5 gün ikinci grupta 8.4 gün ve 3. grupta 9.1 gün olduğu saptamışlardır. Mortalitenin birinci grupta %21 ikinci grupta %18 ve 3. grupta %36 olduğu bildirilmektedir. CRP yüksekliğinin, APACHE II ve SOFA skorları ile korele olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak yoğun bakıma yatış anında ölçülen CRP değerinin organ yetmezliği ve mortaliteyle ilişkili olduğu, ve yüksek CRP değerine sahip hastalarda prognozun daha kötü olduğu, seri CRP ölçümleriyle yükselen CRP değerleri tespit edilen hastalarda daha agresif yaklaşımla orataya çıkabilecek komplikasyonların önlenebileceği bildirilmektedir (Suzana M. A. Lobo, 2003) Castelli GP ve arkadaşlarının yapmış olduğu, procalcitonin, CRP ve SOFA skoruyla mortalite arasında bir ilişkinin araştırıldığı 111 hastalık prospektif bir çalışmada, CRP artışı mortaliteyle direkt ilişkili olarak bulunmuş ve CRP değeri 128 ve üzerinde seyreden hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmektedir (Castelli GP., 2006). Merkezimizde CRP değerlerinin çok sık bakılması ve bakılma sıklığı arttıkça olasılıkla laboratuvar hatasına bağlı birbiriyle tutarsız değerlerin çoğalmasından ötürü bu değerlere güvenilemeyeceği için ve CRP yüksekliğinin multifaktöriyel olmasından dolayı çalışmamızda CRP'nin mortalite ile ilişkisi araştırılmamıştır.

SOFA ve APACHE skora sistemleri yoğun bakım hastalarında hayatta kalmayı tahmin etmede dünya tarafından kabul görmüş skora sistemleridir. Vincent ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde. (Vincent JL, 1998) YBÜ'ye

enfeksiyon tablosuyla yatan hastalarda SOFA skorunun daha yüksek olduğu, genel mortalitenin % 22 olduğu ve 5 günlük takip sonrası ölenlerde takiplerde SOFA skorunda % 44'lük bir artış, taburcu olabilenlerde % 33'lük bir azalma tespit edilmiştir. Sonuç olarak hasta takibinde SOFA skorunun azalmasının mortalite azalmasını SOFA skor artışının mortalite artışını gösterdiğini ifade etmişlerdir. Flavio Lopez Ferreria ve çalışma arkadaşları tarafından 352 yoğun bakım hastasının prospektif incelendiği çalışmada, hastaların gelişlerinde ve yattıkları sürece 48 saatte bir SOFA skorlarını hesaplanarak, geliş SOFA skoru 11 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin anlamlı ölçüde arttığı, takiplerde SOFA skoru % 50 ve üzerinde artan hastalarda mortalitenin yine yüksek olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak yoğun bakım hastasında SOFA skorunun hasta mortalitesini belirlemede değerli bir belirteç olduğu bildirilmektedir (Ferreira FL, 2001). Yoğun bakımda yatan VIP (ventilatör ilişkili pnömoni) gelişmiş hastalarda SOFA, APACHE II ve CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) skorları hesaplanarak bunların mortaliteyle ilişkisinin araştırıldığı 63 hastalık prospektif bir çalışmada, ex olan hastalarda SOFA skoru ortalama 7, yoğun bakımdan taburcu olanlarda ise 5 olarak saptanarak mortalite ile SOFA skoru arasında ilişki saptanmadığı ancak APACHE II skoruyla mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (Gül G., 2006). Literatürde yoğun bakımlarda kullanılan APACHE 2, SOFA, SAPS skoru gibi hesaplama yöntemleriyle hasta mortalitesi arasında ilişkinin ortaya konmaya çalışıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların tamamında hastaların SOFA skorları arttıkça bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta mortalitesinin arttığı gösterilmiştir. SOFA skoru değerinin mortalite belirteci olarak kullanılabilceği net bir cut-off değeri olan 2 adet çalışma bulunabilmiştir (Ferreira FL, 2001, Mehmet Baran B. 2012). İlk çalışmada cut off değeri 11 iken, ikinci çalışmada hastaların artan SOFA skoruyla beraber mortalitesinin arttığı ve SOFA skoru 8.5 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda geliş SOFA skoru için 12, çıkış SOFA skoru için de 18 değeri itibariyle mortalite oranının anlamlı ölçüde arttığı belirlendi. Geliş ve çıkış sofa skorunun artışı mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla n= 422 ve n=385, ikisinde de p<0,001). Çalışmamızda ayrıca SOFA skoru parametrelerinin de ayrı ayrı mortaliteyle olan ilişkisine bakılmış olup geliş ve çıkış bilirubin değer aralığının artması, çıkış kreatinin değer aralığının artması, geliş ve çıkış trombosit değer aralığının azalması, geliş ve çıkış glaskow değer aralığının azalması, geliş ve çıkış PaO2/ FiO2 değerinin azalması, geliş ve çıkış tansiyonunun düşük olması ve/veya vazopressör ihtiyacı olması mortalite ile ilişkili bulundu. (geliş

trombosit için p değeri 0,045, diğerlerinde <0,001) Geliş kreatinin değerinin artması mortalite ile ilişkili bulunmadı (p=0,296) (bkz. sf. 79 Tablo 4.9.). Geliş kreatinin yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olmaması böbrek yetmezliğinin ölümcül etkilerinin etkili hemodiyaliz tedavisi yardımıyla bertaraf edilmesi ile açıklanabilir. Bu parametrelerin mortalite ile ilişkisi hedef organ hasarının mortalite ile ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Mortalite ile yetersizlik gelişen organ sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dört ve üzeri organ yetmezliği varlığında mortalite %80'e ulaşmaktadır (Bilevicius E,2001).

APACHE II skoru yoğun bakımda yatan hastalarda pek çok parametreyi değerlendirerek yapılan en kapsamlı skorlama sistemidir. APACHE 2 skorunun mortalite belirteci olarak kullanımı konusunda fikir ayrılıkları vardır. Bazı çalışmalarda bu skora güvenilirken (Teres D., 1993, Arabi Y.,2003, Cardoso LTQ, 2002) bazı çalışmalarda ise bu skor desteklenmemiştir (Lundberg JS,1998) James A. Cruz ve çalışma arkadaşlarının toplam 366 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri prospektif bir çalışmada hastaların APACHE II skoru arttıkça hasta mortalitesinin arttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında hastaların ortalama APACHE II skorunu 21 (10-32) bulmuşlar ve bunun yanında APACHE II skoru 24 ve üzerinde olan hastalarda mortaliteyle APACHE II skoru arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu belirtmektedirler (p<0.05) (James A. Kruse, 1988). Fadaizadeh L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve bir yıllık periyod içerisinde YBÜ'de takip ettikleri toplam 415 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada APACHE II skoruyla mortalite arasında ilişki olduğunu ve APACHE II skoru 27 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin arttığını belirtmektedir (Fadaizadeh L, 2012). Del Buffalo C. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların SAPS ve APACHE II skorları değerlendirerek, APACHE II skorunun mortaliteyi belirlemede, SAPS skoruna üstün olduğu bildirmiştir (Del Bufalo C, 1995). Pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 278 hastada CURB 65, PSI skoru ve APACHE II skoruyla mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; her üç skorlama yöntemin de mortalite ile kuvvetli ilişkisi olduğu APACHE II skoru 25 ve üzerinde seyredenlerin mortalitesinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Richards G,2011). APACHE 2 skoru bizim çalışmamızda hesaplanmamıştır.

Literatürde trombositopeni ile mortalite ilişkisini araştırmış olan çalışmalar mevcuttur. Aydemir H. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif olarak 5 yıllık bir izlem sonrasında 214 sepsis hastasının 151'inde yoğun bakım yatış süresi içerisinde

trombositopenin geliştiğini gözlemlemişlerdir. Hastaların ilk 5 günlük takiplerindeki trombositopeniyi istatistiksel olarak direkt mortaliteyle ilişkilendirebilmişlerdir($p<0.05$) (Aydemir H, 2012). Yapılan bir diğer çalışmada sepsis hastalarında trombositopeninin hemofagositoz gelişmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür (B. François,1997). Yoğun bakıma sepsisle yatan toplam 59 hastaya kemik iliği biyopsisi yapmışlar ve kontrol grubuyla kıyasladıklarında bu hastalarda M-CSF (macrophage-colony stimulating) değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiş ve sepsis hastalarında meydana gelen trombositopenin bununla ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Toplamda 329 hastalık yoğun bakımda sepsisle yatan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada trombositopeni, SAPS skoru, APACHE-II skoru ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Trombosit sayısı 150000 ve altında olan hastaların ve takiplerde trombosit sayısı %50 den fazla düşüş izlenen hastaların daha mortal seyrettiği tespit edilmiş. Trombosit sayısının sepsis hastalarının mortalitesini değerlendirmede bağımsız bir faktör olduğu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir (Vanderschueren, S.2000). Trombosit sayımı kolay tekrarlanabilir olması ve maliyeti bakımından oldukça avantajlıdır. Biz çalışmamızda hastaların yoğun bakım ünitesine geliş ve yoğun bakım ünitesinden çıkış anlarındaki trombosit değer aralıklarının mortalite ile ilişkisini araştırdık. Geliş ve çıkış trombosit değer aralığının azalması mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla $n=473$, $p=0,045$ ve $n=472$, $p=0,00$)

Literatürde eozinopeninin sepsis hastalarında iyi bir mortalite belirteci olacağını (Abidi K, 2008) ve enfeksiyon takibinde CRP' ye kıyasla daha kullanışlı bir kan sayımı olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (Ho KM, 2009) Bizim merkezimizin otomatik cihaz sayımlarına göre eozinofil değerleri güvenilir olmadığından çalışmamızda bu parametreye bakılmamıştır.

Sepsise yol açan etkenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben mantarlar, virüs ve parazitler gelir (ACCP, SCCM,1992). Değişik enfeksiyöz organizmaların sepsise olan katkıları zamanla değişmiştir (Uslan DZ,2007, Klotz SA,2007, Dellinger RP, 2013). ABD'de 2000 yılında yapılmış bir çalışmada, sepsis etkenlerinin dağılımı % 52,1 gram-pozitif bakteriler, % 37,2 gram-negatif bakteriler, % 4,7 polimikrobiyal etkenler, % 4,6 mantarlar, %1 anaeroplak şeklindedir (Angus DC,2001). Martin ve ark. sepsiste en sık etkenlerin 1979-1987 yılları arasında gram-negatif bakteriler olduğunu 2000 yılında gram-pozitif bakterilerin sıklığının arttığını (% 52,1) saptamıştır. Fungal enfeksiyonlar 1979 yılından 2000 yılına gelindiğinde %207 oranında artış göstermiştir (Martin GS,2003).Gram-negatif sepsis vaka sayısı azımsanamayacak kadar fazla olsa da

ABD’de sepsisli hastalardan en sık izole edilen etken gram-pozitif bakterilerdir. Son 10 yılda fungal sepsis insidansı artmıştır ama bakteriyel sepsisten daha azdır (Martin GS,2003, Dellinger RP,2013). Başka bir çalışmada sepsiste etkenlerin sıklıkla E. coli, Klebsiella ve Enterobacter türleri gibi gram negatif bakteriler ve Staphylococcus, Streptococcus ve Pneumococcus türleri gibi gram pozitif bakteriler olduğu belirtilmiştir (Hines D,1998). Valles ve arkadaşlarının yaptığı toplumdan elde edilen bakteremili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmasında en yaygın patojenler E. coli (%25), S. pneumoniae (%16), S.aureus (%14), yaklaşık olarak %4’ü P. aeruginosa ve A. Baumannii gibi gram negatif basiller olarak tespit edilmiştir (Valles, 2003). Hastanemizde acil YBÜ’de yapılan bir çalışmada (Pınar B, 2012) septik şok grubunun %43,82’sinde kültürde üreme olmaz iken, kan kültüründe % 12, trakea %5, idrar kültüründe %5 üreme olduğu ve kan kültüründe en sık patojen stafilokok (%37,5), idrar kültüründe en sık E.coli (%28,5), trakea kültüründe ise en sık patojen A. baumannii (%66,6) olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sepsis grubunun %56’sında kültür sonuçları normal iken, üreme olan grup içerisinde en sık kan kültüründe (%12), ikinci olarak idrar kültüründe (%8) üreme olmuştur. Kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (% 25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (Edmond MB, 1999) Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37,9’unda kültür sonuçları pozitif bulunmuştur (Ballester JCA,2008) ABD’deki sepsis epidemiyolojisini içeren bir çalışmada (Martin GS, 2003) gram pozitif bakteriler YBÜ’deki en sık etkenlerdir. Hastaların %49,2’sinde gram negatif bakteriler, %37,4’ünde gram pozitif bakteriler ve %9,7’sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır (Alberti C., 2002). Sepsise yol açan etken, enfeksiyonun edinildiği yere göre değişiklik gösterir. Toplumdan edinilmiş sepsiste sık karşılaşılan etkenler S. pneumoniae, S. aureus ve E.coli ’dir. Anaerop bakteriler ve mantarlar toplumdan edinilmiş sepsiste daha az sıklıkta etkindir. Hastane kökenli sepsiste en sık etkenler; S. aureus, KNS, Enterokok türleri, P.aeruginosa, Acinetobacter türleri, E. Coli ve diğer enterik basiller, C. albicans ve diğer mantarlardır (Doğanay M,2002). Hacettepe Üniversitesi YBÜ’de yapılan çalışmada sepsis olgularının % 65,9’unda gram-negatif etkenler tespit edilmiştir (Tanriover MD,2006). Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane florasında önemli değişikliklere neden olarak floradaki duyarlı bakterileri ortadan kaldırır; dirençli suşlar ön plana çıkar. Hastane florasındaki bu değişikliğin sadece antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla değil, hastanenin tipi, hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu

gösterilmiştir (Zarakolu P,2005). 2006'da yayınlanan SOAP çalışması (Vincent JL, 2006) sonucunda sepsisli hastaların %60'ında kültürler pozitif bulunmuştur. Gram-pozitif mikroorganizmalar hastaların % 40'ından izole edilirken bu oran gram-negatifler için% 38, mantarlar için % 17; mikst enfeksiyonlar için % 18 olarak belirlenmiştir. MRSA (Metisilin dirençli s. aureus) kültürlerin %14'ünden izole edilmiş, en sık gram-negatif bakteriler ise Pseudomonas türleri (% 14) ve E. Coli(% 13) olarak belirlenmiştir. Enfeksiyonların %13'üne C. albicans'ın dahil olduğu düşünülmüştür. YBÜ'de sepsis tanısı alanlarda mikst enfeksiyonların insidansı YBÜ dışında sepsis tanısı alanlarınkine göre daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi vakalarında gram-pozitif enfeksiyonlar (D grubu streptokoklar) ve E.coli medikal vakalara göre çok sık görülmüştür (Vincent JL,2006).Konak faktörleri ile etken mikroorganizmalar arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Özellikle ampirik antibiyotik seçiminde enfeksiyon odağı, toplum ya da hastane kökenli oluşu, konak risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır (Tabak F,2002). Fırat Üniversitesi'ndeki çalışmaya göre (Erol sevim, 2006) sepsis etkeni olarak gram negatifler % 64, gram pozitifler %21, funguslar %7 oranında saptanmıştır. Bakteremi hastaların % 91,4'ünde saptanmış bu vakaların da % 62,2'si ölmüş olarak belirlenmiş, baktereminin mortaliteyi istatistiksel olarak etkilemediği görülmüş (p=0.63).Zâhorec ve ark. (Zâhorec R, 2005) bir çalışmalarında sepsis etkenlerini gram negatifler % 28.8, gram pozitifler %10.1, funguslar %3.3 ve polimikrobiyal % 55.9 olarak bildirmişlerdir. Alberti ve ark. (Alberti C, 2002), multisentrik çalışmalarında etken oranlarını gram negatifler % 49.2, gram pozitifler % 37.4, polimikrobiyal %33.8 ve funguslar %9.7 olarak bulmuşlar ve baktereminin mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kültür sayısına göre değerlendirildiğinde en sık alınan (% 32,4) ve en sık üreme görülen (% 32,5) kültür kan kültürü olarak belirlendi, ancak üreme oranı kan kültüründe yaklaşık % 46 iken en çok üreme olan kültür ETBA kültürü olarak saptandı (% 85). Alınan toplam 822 kültürde 379 üreme saptandı (%46) Kültür tiplerine göre üreyen mikroorganizmalar mantar (candida), gram pozitif koklar (KNS, S.aureus, enterokok, streptokok), gram negatif basiller (enterobacter, acinetobacter, pseudomonas, E.coli, klebsiella, proteus) olarak belirlendi. (bkz. sf 83, tablo 4.13) Toplam 399 üreme olduğu saptandı. Kültür sayısına göre 379 üreme, mikroorganizmaya göre ise 399 üreme saptanmasının nedeni alınan bazı kültürlerde eş zamanlı birden fazla mikroorganizma üremiş olmasıdır (polimikrobiyal) En sık üreyen mikroorganizma grubunun bakteriler olduğu (% 75,3), bakterilerden en sık üreyen grubun gram-negatif

basiller olduğu gözlemlendi (%41). Gram-negatif basillerin bakteri grubunun %54,5'ini, gram-pozitif kokların % 45,5'ini oluşturduğu görüldü. Gram-negatif basillerin ve gram-pozitif kokların en sık kanda ürediği saptandı (sırasıyla %26,8 ve %66,4). Mikroorganizmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde en sık üreyen mikroorganizma mantar (candida) (%24,6) ve en sık ürediği yer idrar (%65,3) olarak belirlendi. Bunu sırasıyla en sık üreyen bakteriler olan acinetobacter (%18,6) ve KNS'nin (%17,5) takip ettiği ve görüldü. Acinetobacterin en sık ETBA'da ürediği (%40,5), KNS'nin de en sık kanda ürediği (%80) belirlendi. Üreme ortamında en sık saptanan mikroorganizma grupları kanda ve kateterde gram-pozitif koklar (sırasıyla % 61,1 ve % 66,7); idrarda candida (%56,6); boğazda, ETBA'da ve yarada gram -negatif basiller (sırasıyla %66,1, %80,4,%75) olarak belirlendi. Aynı ayrı değerlendirildiğinde üreme ortamında en sık saptanan mikroorganizmalar kanda ve kateterde KNS (sırasıyla % 37,6 ve % 66,7), idrarda candida (%56,6), ETBA'da ve boğazda acinetobacter (sırasıyla % 58,8 ve % 27,4), yarada e.coli (%31,3) olarak belirlendi. Hasta bazında değerlendirildiğinde vakaların % 74,7'sinden kültür alınmış ve bunların % 65,6'sında üreme olmuştur. En sık üreyen grup gram (+) kok'lardır (%57,1) Üreme olup yaşayanlarda en sık üreyen mikroorganizma grubu gram (+) koklar (%22,8), ölenlerde ise gram (-) basildir (% 38,6) Üreme olanların % 65,2'si ölmüştür. Kültür alınmayan hastaların %50'si ölmüştür. Ölüm oranı en yüksek grup her üçünün ürediği grup (%85) ancak tek olarak değerlendirildiğinde gram-negatif basil grubu (%73,8) ve aynı zamanda en sık ölüm (90 kişi) gözlenen grup gram-negatif basil grubudur. (bkz. sf 85 Tablo 4.14) Kültürde gram (+) kok üremesi mortalite ile ilişkili bulunmazken gram (-) basil, candida veya hem gram (-) basil hem gram (+) kok üremesi mortalite ile ilişkili olarak bulundu. (p değerleri sırasıyla 0,613 - <0.001 - 0,025 - 0,006) (bkz. sf 85 Tablo 4.14.) İdrar, kan, ETBA, yara kültürlerinde üreme mortalite ile ilişkili bulunurken diğer kültürlerde üreme olması mortalite ile ilişkili bulunmadı (sırasıyla p değerleri 0,032 - 0,002 - <0,001 - 0,045).

6. SONUÇ VE SINIRLAMALAR

Çalışmamızın avantajları

- Hasta sayısı yeterlidir.
- Çok fazla değişken aynı anda incelenmiştir.
- Sepsis epidemiyolojisi ve mortalitesini araştıran bu bölgedeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın dezavantajları

- Tek merkezde yapılmıştır.
- Hastalar çalışmaya alındıktan itibaren sadece 28 gün takip edilmişlerdir. Veriler gerçek orta ve uzun dönem morbidite ve mortaliteyi gösterememiş olabilir.
- Verileri düzgün tutulmuş olan 559 SIRS hastası saptanmıştır belki SIRS ve sepsis sıklığı daha fazla olabilir.
- 559 SIRS hastasında 475 sepsisli hasta değerlendirilmiştir. Sepsis tanısında gram boyama, PCR gibi enfeksiyon tanı yöntemlerine yer verilmediği için enfeksiyondan şüphelenilmediği veya kültür sonucunun olmadığı durumlardaki sepsis vakaları atlanmış olabilir yani gerçek sepsis sıklığı daha fazla olabilir.

Çalışmamızda YBÜ'deki sepsisli hastalarda mortaliteyle ilişkili olan faktörler arasında respiratuar ve GİHBP nedenler ile YBÜ'ye geliş; DM, HT, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, malignite, SSS hastalığı olması; MV ihtiyacı olması ve kateter olması; akciğer-hepatobiliyer sistem ve pankreas enfeksiyonu olması; SOFA skoru ve bileşenlerinin kötüye gitmesi (geliş kreatinini hariç); idrar, kan, ETBA, yara kültürlerinde üreme olması; kültürlerde gram negatif basil, candida veya hem gram negatif basil hem gram pozitif kok üremesi yer almıştır.

Sepsis insidansı ve mortalite hızı yüksek bir sendromdur. Bu çalışma NEÜMTF dahiliye YBÜ'deki sepsisli hastaların epidemiyolojik profilini tanımlamıştır ve yüksek sepsis prevalansı ile bu hastanede YBÜ'de kabul edilemez yüksek bir mortalite oranı bulmuştur. Sepsis hastaları ne kadar erken tanınır, uygun antibiyotik ve sıvı tedavisi başlanır ise yaşam şansı o kadar yükselmektedir. Ayrıca sepsis hastalarında prognozu öngörmek agresif tedavilerin erken başlanması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışma ile sepsiste mortaliteyi etkileyen birçok faktör belirlenmiştir ve sepsis tanı ve tedavisinde bundan sonra daha etkili bir yaklaşım içinde olması sağlanacaktır. Bu yoldaki çabalar ile ünitemizin mortalite oranının daha da düşürülebileceği umut edilmektedir. Son olarak bu çalışma sepsis konusunda hastanemizdeki ileri ki çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

Abidi K, et al., Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12(2):R59. Epub 2008 Apr 24.

Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273:934.

Abraham E: Rapidly expanding horizons. *New Horizons* 1993; 1: 1-2

ACCM-SCCM, Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:639.

Adib-Conquy M, Cavillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009; 101:36.

AHLQUIST RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153:586.

Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101:3765.

Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33 : 1897.

Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* . 2002; 28: 108-121

Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:77–84

Allwood Mj, Cobbold Af, Ginsburg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. *Br Med Bull* 1963; 19:132.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.

Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:139–162.

Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284:2762.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 ; 29:1303.

Annalisa carlucci, Jean-christophe richard, Marc wysocki, Eric lepage, Laurent brochard Noninvasive Versus Conventional Mechanical Ventilation An Epidemiologic Survey *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* March 15, 2001 vol. 163 no. 4 874-880

Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUBR ea Network Current epidemiology of septic shock: the CUBR ea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.

Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63.

Annane, D., et al., A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama*, 2000. 283(8): p.1038-45

Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, et al. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care*,2003;7:R117-R122

Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostik factors for nosocomial bacteremia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. *Journal of Hospital Infection.* 2005;61;219-224

Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:265.

Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E, Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets.* 2012 Jun 25.

B. Fran ois, MD, F. Trimoreau, MD, P. Vignon, MD, P. Fixe, PhDS, V. Praloran, MD, H. Gastinne, MD Thrombocytopenia in the Sepsis Syndrome: Role of Hemophagocytosis and Macrophage Colony-stimulating Factor, *The American Journal of Medicine* Volume 103, Issue 2 , Pages 114-120, 1997

Ballester JCA, Ballester F, Sanchez AG, Quilis AA, Rubio EC, Otero CP: Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 630-4

Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:376.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344:699-709.

Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:912.

Bersten AD, Hersch M, Cheung H, et al. The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112:549.

Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229:869.

Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araujo S, Falcao AL, Terzi RG. Multipleorgan failure in septic patients. *Braz J Infect Dis* 2001;5(3):103-10.

Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158.

Boccaro G, Ouattara A, Godet G, et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003; 98:1338.

Boeuf B, Gauvin F, Guerguerian AM, et al. Therapy of shock with naloxone: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1998; 26:1910.

Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.

Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389.

Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125:680.

Bone RC: Sepsis and Septic Shock. In *Infectious Disease* 1993; 3: 5-25

Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306:2594.

Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458.

Borthwick EMJ, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008075.

Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410:1103.

Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004; 22:309–313.

Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360:219.

Brennan JM, Blair JE, Hampole C, et al. Radial artery pulse pressure variation correlates with brachial artery peak velocity variation in ventilated subjects when measured by internal medicine residents using hand-carried ultrasound devices. *Chest* 2007; 131: 1301.

Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968.

Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617.

Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004; 30:580-588

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.

Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 2000; 6:164–170.

Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, et al. The GENESIS Project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): A Multicenter Quality Improvement Collaborative. *J Intensive Care Med* 2013; 28:355.

Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21:43.

Cardoso LTQ, Matsuo T, Bonametti AM, et al. Avaliação do risco demortalidade através do APACHE II para o CTI de um hospital escola publico. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2002;14:85-94.

Casey R, Newcombe J, McFadden J, et al. The acute-phase reactant C-reactive protein binds to phosphorylcholine-expressing *Neisseria meningitidis* and increases uptake by human phagocytes. *Infect Immun* 2008;76:1298–304.

Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med* 2009;37:1845–9.

Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R 'Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis'. *Minerva Anestesiologica* [2006, 72(1-2):69-80]

Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010; 36:1475.

Cavanillas AB, Rodriguez MG, Luque LA, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22: 55-60.

Ciaccio M, Fugardi G, Titone L, et al. Procalcitonin levels in plasma in oncohaematological patients with and without bacterial infections. *Clin Chim Acta* 2004; 340 : 149–52.

Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:345.

Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005;111:1530–6.

Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102.

Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:100.

Colpan A, Akinci E, Erbay A, et al. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005; 33: 42-47.

Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 : 1108.

Conterno LO, Wey SB, Casteto A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus*

Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287 : 1716.

Copyright 2007 Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, Arthritis Care and Research, Blackwell Publishing Ltd.

Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:713.

Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 2002; 30:276.

Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445.

Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immunesystem. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:479–489.

D H Wyllie, et all. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004;57:950–955.

Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.

Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432.

Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.

Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010;138(5):1108–15.

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.

De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98.

De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22 : 150.

Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care*. 1995 Oct;40(10):10427.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36 : 296.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41 : 580.

Deulofeu F, Cervello B, Capell S, Marti C, Mercade V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(1):14-8.

Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CPD571 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23:1461.

Dickerson RN, Wilson VC, Maish GO 3rd, et al. Transitional NPH insulin therapy for critically ill patients receiving continuous enteral nutrition and intravenous regular human insulin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:506.

Doğanay M. Nazokomiyal sepsis: Önemi ve Tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:179-81.

Doğanay M. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt1. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevi;2002. s.621-36*

Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. 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; 158:444.

Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2555.

Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.

Döcke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3:678.

Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359:849.

Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.

Dudek GL, Ortiz CR, La Force FM. Prevention and control of nosocomial infection in the Intensive care unit. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB (eds). *Intensive Care Medicine*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996;1105-11.

Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg*. 1999 Dec;134(12):1342-7.

Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN, Wenzel RP: Nosocomial Blood stream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *Clin Infect Diseases* 1999; 29: 239-44

Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317:659.

Eikermann M, Magder S, Malhotra A. Is brachial artery peak velocity variation ready for prime time? *Chest* 2007; 131:1279.

Elif çopuroğlu ve Yalım dikmen, Oktay demirkıran, Tuğhan utku, Seval ürkmez, Protokole dayalı tedavinin ağır sepsis mortalitesi üzerine etkisi. *Türk Yoğun Bakım Derneği dergisi* - 2011 9(3):90-98

Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. *Septicemia in U.S. Hospitals, 2009*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

Emanuel Rivers, M.D., M.P.H., Bryant Nguyen, M.D., Suzanne Havstad, M.A., Julie Ressler, B.S., Alexandria Muzzin, B.S., Bernhard Knoblich, M.D., Edward Peterson, Ph.D., and Michael Tomlanovich, Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377 November 8, 2001

Emonts M, Sweep FC, Grebenchtchikov N, et al. Association between highlevels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis.*Clin Infect Dis*2007;44:1321–1328.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 2007;33:606-618.)

Erbay H, Yalçın NA, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003; 1482-1488.

Erol sevim, İlhami Çelik, Gülden Eser Karlıdağ , Fırat üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal sepsiste mortalite için risk faktörleri. *Fırat tıp dergisi* - 2011 16(2):71-77

Erol sevim. YBÜ'lerde Nozokomiyal Sepsis Sürveyansı (tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji;2006.

Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? Crit Care Med 2007; 35:1414.

Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit Care 2009; 13:120.

Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati HR."Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit" 2012 Jun;50(2):59-62. Epub 2012 Jun 23.

Fadıl Vardar. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. ANKEM Dergi 2009 ; 23 (ek-2):254-57.

Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trovillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumoniae and mortality among patients in intensive care units. JAMA 1996;275:866-9.

Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med 2009; 37:3001.

Fatih akova, Zekeriya ilçe, Fatma köksal, Sinan celayir, Cerrahi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis olgularının değerlendirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi - 2001 32(4):214-220))

Fernando Zanon et al. Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2002; 286:1754–1758

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 2001 Oct 10;286(14):1754-8.

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350:2247.

Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med, 2004;30:589-596)

Fink MP. 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 (Eds), CV Mosby, St. Louis 1989. p.101.

Fleshner M, Goehler LE, Schwartz BA, et al. Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol* 1998; 86:134.

Flierl MA, Rittirsch D, Gao H, et al. Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis. *FASEB J* 2008; 22:2198–2205.

Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117:260.

Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:444.

Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436.

Furebring M, Håkansson LD, Venge P, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2002; 6:363.

Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045.

Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006; 10:R53.

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742.

Garnacho-Montero, J., et al., Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care*, 2006. 10(4): p. R111

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025.

Gaykema RP, Dijkstra I, Tilders FJ. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 1995; 136:4717.

Gearhart, M.M. and S.K. Parbhoo, Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*, 2006. 17(1): p. 50-5.

Gentile LF, Moldawer LL., et. al HMGB1 as a therapeutic target for sepsis: it's all in the timing!.Expert Opin Ther Targets. Jan. 2014 ; [Epub ahead of print]

Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury. Crit Care Med 1993; 21:S19.

Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:65.

Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. Crit Care Med 2005; 33:792.

Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. Ann Intern Med 2004; 141:9.

Gibot S, Le Renard PE, Bollaert PE, et al. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. Intensive Care Med 2005; 31:594.

Gore, D.C., et al., Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. Ann Surg,1996. 224(1): p. 97-102.

Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2009; 35:1950.

Guerrero R, Velasco F, Rodriguez M, et al. Endotoxin-induced pulmonary dysfunction is prevented by C1-esterase inhibitor. J Clin Invest 1993; 91:2754.

Gul Gursel, Senay Demirtas; Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Respiration 2006;73:503–508

Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992; 339:195.

H V Prashanth , R M Dominic Saldanha , Shalini Shenoy , Shrikala Baliga. Predictors of mortality in adult sepsis. Int J Biol Med Res. 2011; 2(4): 856 – 861

Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during S. aureus sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:768.

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; 331:1338.

Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529.

Harmful molecular mechanisms in sepsis Daniel Rittirsch, Michael A. Flierl & Peter A. Ward *Nature Reviews Immunology* 8, 776-787 (October 2008)

Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10:R42.

Harrison's 17 the internal medicine 2008; chap 265, p:1695.

Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:143.

Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472.

Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001; 15:1.

Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003709.

Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340 : 409.

Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227.

Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355.

Hines D, Lisowski J: Sepsis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklaw NR eds. *Infect Diseases Philadelphia, W.B.Saunders company*. 1998: 654-61

Ho KM, Towler SC. A comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care*. 2009 May;37(3):450-6.

Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, et al. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* 1999 ; 12:174.

Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928.

Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28 : 3581.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138.

Huber-Lang MS, Riedeman NC, Sarma JV, et al. Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice. *FASEB J* 2002; 16:1567.

Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 2002; 169:3223.

Hussein Z, Beerahc M, Grover R, Jordan B, Jeffs R, Donaldson J, et al: Pharmacokinetics of Nitric Oxide Synthase Inhibitor L-N – Metyargininehydrochloride in patients with septic shock study group. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; 65(1): 1-9

Jacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37:S331.

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146.

Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, et al. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(8): 1115

Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251.

Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med* 2009; 37:1185.

James A. Kruse, MD; Mary C. Thill-Baharozian, RN; Richard W. Carlson, MD, PhD."Comparison of Clinical Assessment With APACHE II for Predicting Mortality Risk in Patients Admitted to a Medical Intensive Care Unit" *JAMA* 1988;260:1739-1742

Jansen PM, Eisele B, de Jong IW, et al. Effect of C1 inhibitor on inflammatory and physiologic response patterns in primates suffering from lethal septic shock. *J Immunol* 1998; 160:475.

Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7

Jean-Yves Fagon, Jean Chastre, Yves Domart, Jean-Louis Trouillet, Josiane Pierre, Christian Darne and Claude Gibert. Nosocomial Pneumonia in Patients Receiving Continuous Mechanical Ventilation: Prospective Analysis of 52 Episodes with Use of a Protected Specimen Brush and Quantitative Culture Techniques 10.1164/ajrccm/139.4.877 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* April 1, 1989 vol. 139 no. 4 877-884

Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39:1535.

Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.

Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:2734.

Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739.

Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.

Khovidhunkit, W., et al., Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 3: p. S462-72.

Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *EpidemiolInfec* 2009;137:1333-41.

Kibe S, Adams K, Barlow G., Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *JAntimicrobChemother.* 2011Apr

Kirschenbaum LA, Aziz M, Astiz ME, et al. Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 :1602.

Kitchens, R.L., et al., Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins 10.1194/jlr.M300228-JLR200.J.Lipid Res.,2003.44(12):p.2339-2348

Klotz SA, Chasin BS, Powell B, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:401.

Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656.

Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943.

Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:332.

Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.

Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57.

Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471.

Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.

Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.

Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.

Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998; 101:2065.

Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122.

Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:1279.

Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782.

Lehr HA, Bittinger F, Krikpatrick CJ: Microcirculatory Dysfunction in Sepsis: a pathogenetic basis for therapy. *J. Pathol* 2000; 190: 373-386

Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, et al. Septic shock in bacteriemic patients: Risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:71-5.

Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram - negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1127.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.

Lherm T, Troché G, Rossignol M, et al. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 1996; 22:213.

Liu D, Cai S, Gu X, et al. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via a direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol* 2003; 171:2594.

Liu D, Lu F, Qin G, et al. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol* 2007; 179:3966.

Liu V, Morehouse JW, Soule J, et al. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:466.

Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.

Luckner G, Dünser MW, Stadlbauer KH, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* 2006; 10:R40.

Luis Ulloa. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nature Reviews Drug Disc* 2005; 4, 673-684 (August 2005)

Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*, 1998; 26:1020-1024

Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.

M. W. Wichmann, D. Inthorn, H. -J. Andress and F. W. Schildberg Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome *Intensive Care Medicine* Volume 26, Number 2 (2000), 167-172

Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699.

Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354.

Marshall J, Lowry S. Evaluation of the adequacy of source control. In: *Clinical Trials for the treatment of sepsis*, Sibbald WJ, Vincent JL (Eds), Springer Verlag, Berlin 1995. p.329.

Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al: Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638–1652

Marshall JC, Watson RW. Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1997. p.100.

Marshall JC. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 May; 2(5):391-405.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD004388.

Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826.

Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N: A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 2009, 37:81-88.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348:1546-1554.

Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.

Martin TR. MIF mediation of sepsis. *Nat Med* 2000; 6:140.

Martin, G.S., et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003. 348(16): p. 1546-54.

Mathur SM, Dhunna R, Chakraborty A. Comparison of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock using impedance cardiography. *Ind J Crit Care Med* 2007; 11:186.

Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl1): S3-S9

Matzaraki V, Alexandraki K, Venetsanou K, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem* 2007;40: 336–42.

McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHES Trial Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:1.

McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107.

McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, et al. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med* 2005; 165:308.

McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res* 2011; 81:281.

Mehmet Baran Balcan, Dahili yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şok hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi / Factors that affect the mortality of patients in intensive care unit who has sepsis and septic shock İSTANBUL : Marmara Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, 2012

Meisel C, Schefold JC, Pchowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:640.

Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707.

Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *AmJ Respir Crit Care Med* 2000; 162:134.

Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *S. aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352:1445.

Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77.

Mitchell M. Levy, Biomarkers in the Critically Ill Patient, *Critical care clinics* April 2011 vol. 27 no.2

Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23–30.

Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, et al. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol* 2002; 169:7019–25.

Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:1195.

Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130.

Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143.

Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1683.

Moro ML, Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996;155:315-22.

Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, et al. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46:97.

Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.

Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226.

Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000;101:1785–91.

Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37:3124.

Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.

Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.

Neugebauer EA. To use or not to use? Polyclonal intravenous immunoglobulins for the treatment of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2855.

Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 191.

NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283.

O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:345.

Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentrations in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2003;48:199–205.

Opatrna' S, Klaboch J, Opatrny' K Jr et al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 470–2.

Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, et al. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Surg* 2006; 141:150.

Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz? *ANKEM Derg* 2006;20(Ek2):40-2.

Öykü Aksoy Arslan, Güzin Öztürk, Burak Arslan, Tufan Tükek , Sepsisli yaşlı hastalarda mortaliteyi belirlemede sistatin-c ve pro-bnp'nin etkisi. *Gaziantep tıp dergisi* - 2014 20 (1):47-51

Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11:165.

Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003 ; 31:2332.

Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity matched analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:3140.

Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem* 2004;279:7370–7377.

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. p.44.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.

Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576.

Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375.

Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668.

Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003344.

Pavon A, Binquet C, Kara F, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2013; 41:2600.

Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37:803.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.

Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:811.

Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338.

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124.

Petros A, Lamb G, Leone A, et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28:34.

Pınar B. . Ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda resistin, pentraxin-3,IL-6, nöron spesifik enolaz'ın prognostik değeri / The prognostic value of resistin , pentraxin-3, IL-6, neuron-specific enolase in patients with severe sepsis and septic shock. KONYA : Necmettin Erbakan Üniversitesi / Meram Tıp Fakültesi / Acil Tıp Anabilim Dalı; 2012

Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510:109.

Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1052.

Piccinni P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:80.

Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.

Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med*. 2010 Oct;7(5):422-37.

Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5:199.

Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:565.

Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.

Pittet D, Torara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 1994; 271(20): 1598-601

Poeze M, Solberg BC, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005; 33:2494.

Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, et al. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:325.

Poutanen SM, Lovie M, Simon AE. Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1997;16:737-40.

Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:469.

Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Mareira P, et al: Creactive protein as a marker of infection in critically ill patients, *Clin Microbiol Infect*, 2005; 21:101- 108).

Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, et al. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:138.

Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20:715.

Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM., C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit: *Med Intensiva*. 2008Dec;32(9):424-30.

Pruitt JH, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995; 3:235.

Published version of the clinical practice guidelines. In: Nutrition CPGs. www.criticalcarenutrition.com

Pugin J. Recognition of bacteria and bacterial products by host immune cells in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1996. p.11.

Quenot JP¹, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noiroit A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. , The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013 Apr 25;17(2):R65. [Epub ahead of print]

Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, et al. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med* 2005;258:428–34.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995

Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19 : 151.

Reeves JH. A review of plasma exchange in sepsis. *Blood Purif* 2002; 20:282.

Reinhart K, Bloos F, Spies C. Vasoactive drug therapy in sepsis. In: *Clinical Trials for the treatment of sepsis*, Sibbald WJ, Vincent JL (Eds), Springer Verlag, Berlin 1995. p.207.

Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26:1193–200.

Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20:94-8.

Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003; 29:476.

Rezende E. Et al.,Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008Aug;63(4):457-64.

Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S448.

Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713.

Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, Qualy RL. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med*. 2011 Jan-Feb;26(1):34-40.

Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1381.

Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002; 110:101.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.

Rock P, Silverman H, Plump D, et al. Efficacy and safety of naloxone in septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13:28.

Roger T, David J, Glauser MP, Calandra T. MIF regulates innate immuneresponses through modulation of toll-like receptor 4. *Nature* 2001; 414:920–924.

Romanovsky AA,Simons CT,Székely M,Kulchitsky VA.The vagus nerve in the thermoregulatory response to systemic inflammation. *Am J Physiol* 1997; 273:R407.

Rosengarten B, Hecht M, Auch D, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:140.

Rosser DM, Stidwill RP, Jacobson D, Singer M. Cardiorespiratory and tissue oxygen dose response to rat endotoxemia. *Am J Physiol* 1996; 271:H891.

Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217.

Rui P. Moreno, Barbara Metnitz, Leopold Adler, Anette Hoechtl, Peter Bauer, Philipp G. H. Metnitz and Investigators Sepsis mortality prediction based on

predisposition, infection and response Intensive Care Medicine Volume 34, Number 3 (2008), 496-504, DOI: 10.1007/s00134-007-0943-1

Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009; 24:63.

Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296.

Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:811.

Saberi F, Heyland D, Lam M, et al. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:227.

Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519.

Safety of Heparin in Patients with Septic Shock. [http : // www. clinicaltrials. gov/ ct2/ show /](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/)

Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234.

Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.

Scheffold JC, Hasper D, Reinke P, et al. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36:3118.

Schmidt W, Stenzel K, Gebhard MM, et al. C1-esterase inhibitor and its effects on endotoxin-induced leukocyte adherence and plasma extravasation in postcapillary venules. *Surgery* 1999; 125:280.

Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1088.

Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2006; 34:2069.

Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171:1322.

Seder CW, Villalba MR Jr, Robbins J, et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant *Clostridium difficile* colitis: an 8-year experience. *Am J Surg* 2009; 197:302.

Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:354.

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025.

Shapiro NI, Wolfe RE, Wright S, et al. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Acad Emerg Med* 2003;10:435–6.

Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; 362:1799.

Shehabi Y, Seppelt I. Pro/con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 2008; 12: 211–6.

Shephard EG, Beer SM, Anderson R, et al. Generation of biologically active C-reactive protein peptides by a neutral protease on the membrane of phorbol myristate acetate-stimulated neutrophils. *J Immunol* 1989;143:2974–81.

Shine B, De Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981;117:13–23.

Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.

Shubin H, Weil MH. Bacterial shock. *JAMA* 1976; 235:421.

Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:394.

Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:CD007934.

Silvestre J. et al., Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* 2009 May;35(5):909-13

Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39 : 206–17.

Simvastatin in Patients With Septic Shock. [http:// www. clinicaltrials. gov/ct2/show / NCT00450840](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00450840)

Spengler RF, Greenough WB. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978; 240(22): 2455-8

Statin for Immunomodulation in Sepsis. [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00452608](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00452608)

Statin Therapy in the Treatment of Sepsis. [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00676897](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676897)

Statins for the Early Treatment of Sepsis (SETS). [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/ show](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show)

Staubach KH, Schröder J, Stüber F, et al. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 1998; 133:94.

Stegmayr BG. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif* 1996; 14 : 94.

Stroud L, Edwards J, Danzig L, Culver D, Gaynes R. Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:576-80.

Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321:280.

Suzana M. A. Lobo, Francisco R. M. Lobo, Daliana Peres Bota, Flavio Lopes-Ferreira, Hosam M. Soliman, Christian Mélot and Jean-Louis ‘‘C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill patients’’ *Chest* 2003;123;2043-2049

Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. *J Clin Immunol* 1991; 11:326.

Szalai AJ, Nataf S, Hu XZ, et al. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein. *J Immunol* 2002;168:

Tabak F. Enfeksiyon Hastalıklarının Acilleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002;29:333-60.

Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.

Tanriover MD, Güven GS, Sen D, Ünal S, Uzun Ö. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing Sayıry. *Epidemiology and Infection* 2006;134(2):315-22.

Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood* 2000; 96:2329.

Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, et al. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1586.

Teres D, Lemeshow S - Using severity measures to describe high performance intensive care units. *Crit Care Clin*, 1993;9:543-554.

Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Société de Réanimation de Langue Française. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1573.

Tracey, KJ, Beutler, B, Lowry, SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234:470.

Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:487.

Ugarte H, Silva E, Mercan D, Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(3): 498-504

Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980; 69 : 262.

Upperman JS, Deitch EA, Guo W, et al. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* 1998; 10:407.

Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted Sayıry, Minnesota. *Arch Intern Med* 2007; 167:834.

Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15 : 866-73.

Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996–2003.

Valles J, Leon C, Alvarez FL. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-95

Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24

Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock* 1995; 3:1.

Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:32–43.

Van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424.

Van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care. *Crit Care Med* 2004; 8: 153-162.

VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP. Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1217.

Vanderschueren, Steven MD, PhD; De Weerd, Annick MD; Malbrain, Manu MD; Vankersschaever, Dominique MD; Frans, Eric MD, PhD; Wilmer, Alexander MD, PhD; Bobbaers, Herman MD, PhD, Thrombocytopenia and prognosis in intensive care, *Critical Care Medicine*: June 2000 - Volume 28 - Issue 6 - pp 1871-1876

Vanhorebeek, I. and G. Van den Berghe, The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin*, 2006. 22(1): p. 1-15, v.

Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2012; 27 : 172.

Verhoef J, Hustinx WM, Frasa H, Hoepelman AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:167.

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351–7.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006;34:344-353

Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781.

Vincent JL. Transfusion triggers: getting it right! *Crit Care Med* 2012; 40:3308.

Vincent JL¹, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.

Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011; 306:2248.

Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med* 2013 ; 41 : 1450.

Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:514.

Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058.

Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1140.

Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285:248–251.

Wang H, Liao H, et al. Baicalin Inhibits high-mobility group box 1 release and improves survival in experimental sepsis. *Shock*. Jan. 2014;[Epub ahead of print]

Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* 2004; 10:1216.

Wang H, Ward MF, Sama AE, et al. Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis. *Expert Opin Ther Targets*., Jan. 2014

Wheeler AP, Bernard GR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213.

Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340:207.

Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med* 2013; 41:945.

Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564.

Wiersinga WJ, Calandra T, Kager LM, et al. Expression and function of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4:e605.

Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276.

Yende S, Angus DC, Kong L, et al. The influence of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms on outcome from community-acquired pneumonia. *FASEB J* 2009 ; 23:2403–2411.

Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):80-84.

Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease* 4. Ed. New York. Churchill Livingstone 1995; 690-705

Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886.

Záhorec R, Straková J, Mikula J, et al. Epidemiology of Severe Sepsis in Intensive care Units in the Slovak Republic. *Infection* 2005; 33: 122-128.

Zarakolu P, Akova M. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):103

Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:2973.

Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25:1095.

Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:429.

Zuhal Karakurt, Tülay Yarkın, Nalan Adıgüzel, Gökay Güngör, Özlem Yazıcıoğlu Moçin, Özlem Soğukpınar, Eylem Acartürk, Gülgün Çetintaş, Ayşem Aşkım Öztin Güven, Reha Baran , Solunumsal yoğun bakım ünitesinde sepsis protokolü uygulaması: bir yıllık deneyim. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi* - 2010 1(2):35-39