

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SEPSİS TANILI HASTALARDA
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ERTAN ATABEY**

KONYA, 2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

SEPSİS TANILI HASTALARDA
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ERTAN ATABEY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SEDAT KOÇAK

KONYA, 2014

ÖNSÖZ

Acil Tıp ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Başar CANDER, Prof. Dr. Mehmet GÜL, Doç. Dr. Sadık GİRİŞGİN, Doç. Dr. Sedat KOÇAK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Yrd. Doç. Dr. Zerrin DEFNE DÜNDAR'a ve istatistik uzmanımız sayın Adnan KARAIBRAHİMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Doç. Dr. Sedat KOÇAK'a asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında vermiş olduğu destek için teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem Meryem ATABEY, biricik eşim Arzu ATABEY, çocuklarım Beyza, Feyza ve Ahmet Orhan ATABEY kardeşim Esin ATABEY ve diğer kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ertan ATABEY

ÖZET

SEPSİS TANILI HASTALARDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç; Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Sepsisin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren aynı zamanda kolay tekrarlanabilir ve ucuz laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi hem tüm hastalarda sağlanamamakta, hem de sonuçlar en az 24 saat sonra elde edilebilmektedir. Bu çalışma, N/L oranı, RDW ve laktat ve trombosit değerinin sepsiste olmayan ve sepsisteki hastaların ayırıcı tanısındaki değerini ölçmek ve sepsisli hastaların prognozunu belirlemedeki önemini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Yöntem; 1 Ekim 2012 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Kritik Bakım Ünitesinde yapılmıştır. Çalışma olgu kontrol tipinde prospektif olarak planlanmıştır. Sepsis şüphesi ile yatırılan 18 yaş ve üstü, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve aydınlatılmış onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı sırasında ve yoğun bakıma kabulünden sonraki ilk 24 saat içindeki APACHE II, SOFA skorları, eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (N/L), trombosit (Plt), laktat değerleri ile bu parametrelerin tanı anından itibaren 3 günlük ortalama değerleri ve hastaların mortalite durumları ile demografik verileri kayıt altına alınmıştır. Söz konusu parametrelerin tanı ve prognoz açısından prognoz açısından değerleri araştırılmıştır.

Bulgular; Dahil edilme kriterlerine uyan 248 hasta çalışmamıza dahil edildi. 248 hastanın 127'sini erkek (%51,2), 121'ini kadın (%48,8) popülasyon oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 112'sinde (ki bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu) sepsis gelişmezken, 46 hasta sepsis tanısı ile, 35 hasta ciddi sepsis tanısı ile, 55 hasta septik şok tanısı ile takip edildi. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar arasında mortalite gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Çalışmamızda incelenen parametrelerden SOFA, APACHE II, N/L Oranı, Platelet Değeri ve Laktat değeri açısından kontrol ve çalışma grubundaki hastaların ortalama değerleriyle mortalite

olan ve olmayan hastaların ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$).

Sonuç; sepsisli hastalarda erken tanı konularak reversibl dönemde bu klinik tablo anlaşılabilirse yapılacak hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile hastaların morbidite veya mortalite oranlarında belirgin iyileşmeler elde edilebilecektir. SIRS'tan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreçte bu döngüyü erken tanımlayabilecek ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteç bulabilmek amacıyla planladığımız bu çalışma ile nötrofil/lenfosit oranı (N/L), trombosit (Plt) ve laktat değerlerinin tanı ve prognoz açısından değeri olduğu gsterildi.

ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Purpose: In spite of the improvements in diagnosis and treatment in the area of modern medicine, sepsis is still one of the important causes of morbidity and mortality. The unspecific findings in the initial term of sepsis can cause unnecessary or late antibiotic admission. For this reason, there is a need of reliable and quick resulting and also easy repeatable and cheap laboratory tests that can support the diagnosis. Blood culture reproduction, which is an exact diagnosing criteria, cannot be provided in all patients and also the results are gained at least in 24 hours. This research was planned to evaluate the value of N\L rate, RDW, lactate and trombocyte levels in the differential diagnosis in between patients with sepsis and patients that are not in sepsis and also evaluating the value of these in determining the prognosis of the patients that are in sepsis.

Method; This research was done in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Emergency Medicine Department Critical Care Unit in between the dates of October 1st 2012 and December 31st 2013. The research was planned prospectively, in a case control type. 18 years and old patients whose informed consent were taken and who were admitted with sepsis suspicion and with no excluding criteria were included to the research.

The APACHE II, SOFA scores, Red Blood Cell Distribution Widht(RDW), Neutrophil\Lymphocyte(N\L) rate, platelet and lactat levels during diagnosis and in the first 24 hours since admission to the critical care unit and the 3 days mean levels of these parameters and the mortality rates and demographic data were recorded. The mentioned parameters' value in the aspect of diagnosis and prognosis were studied.

Findings; 248 patients who met our citerias were included to our study. 127(%51,2) male and 121(%48.8) female population formed the 248 patients. 121 patients who were included to our study did not develop sepsis(these formed our control group), 46 of them were diagnosed with sepsis, 35 were diagnosed with severe sepsis and 55 were diagnosed with septic shock and all of them were fallowed with their diagnosis. There was a statistically significant difference($p < 0,001$) between the mortality rates of the patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. There was a statistically significant

difference($p < 0,001$) in the following parameters; SOFA, APACHE II, N\I rate, Platelet values and Lactat values in between the controll and work group and in between the mortality group and non-mortality group.

Result; If the clinic picture can be perceptible in the reversible term by early diagnosis in patients with sepsis, with target driven treatment approaches, distinct progress in mortality and morbidity rates among these patients can be maintained. N\I rates, platelets and lactat levels were found valuable in the aspect of diagnosis and prognosis by our study that we planned to find a cheap and easily accessible marker that can identify the dinamic process from SIRS to sepsis in the early phase.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TARİHÇE.....	3
2.2.TANIMLAR VE TERMiNOLOJİ.....	4
2.2.1. Laktat.....	7
2.2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	10
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.4. ETİYOLOJİ.....	14
2.5. FİZYOPATOLOJİ.....	15
2.5.1. Lokal Savunma: Mikroorganizmanın Öldürülmesi.....	17
2.5.2. Sistemik Cevap: Enfeksiyon ve Enflamasyonun Sınırlandırılması.....	17
2.5.3. Sistemik Cevabın Santral Sinir Sisteminden Kontrolü.....	18
2.5.4. Sistemik Cevapta Karaciğer ve Dalağın Rolü.....	18
2.5.5. Akut Faz Cevabı.....	18
2.5.6. Enfeksiyona Patolojik Konak Cevabı.....	20
2.6. KLİNİK.....	22
2.6.1. Sinir Sistemi.....	23
2.6.2. Adrenal Yetmezlik.....	23
2.6.3. Periferik Sinirler ve Kaslar.....	24
2.6.4. Kan Dolaşımı.....	24
2.7. TANI ve AYIRICI TANI.....	27
2.8. PROGNOZ.....	30
2.9. SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	31
2.9.1. APACHE II Skoru.....	32

2.9.2. SOFA Skoru	36
2.10. TEDAVİ.....	37
2.10.1. Antimikrobiyal Tedavi	37
2.10.2. Destek Tedavisi.....	40
2.10.3. Steroid Tedavisi.....	41
2.10.4. Yoğun İnsülin Tedavisi	42
2.10.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi.....	42
2.10.6. Organ Yetmezlik Tedavisi	42
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	44
3.1. Araştırmanın Yeri ve Süresi.....	44
3.2. Araştırmanın Tipi	44
3.3 Araştırma Grubu.....	44
3.4. Veri Toplama	45
3.5. Klinik Değerlendirme.....	45
3.6. Laboratuvar İncelemeleri	46
3.7. İstatistik	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	65
6. ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR.....	72

TABLÖLAR

Tablo 1. Sepsis Tanımları

Tablo 2. Sepsiste Rol Oynayan Mikroorganizmalar

Tablo3. Sepsis İçin Risk Faktörleri

Tablo 4. Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Bakteriyeel Yapılar

Tablo 5. Sepsiste Rol Alan Mediyatörler

Tablo 6. Sepsiste Klinik Belirti Ve Bulgular

Tablo 7. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor

Tablo 9. APACHE II Yaş Skoru

Tablo 10. SOFA Skorlama Sistemi

Tablo 11. Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Tablo 12. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Tablo 13. Mortalite Durumu

Tablo 14. Sepsis Durumu

Tablo 15. Sepsis Kaynaklarının Sistemlere Göre Dağılımı

Tablo 16. Hastaların SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

Tablo 17. Sepsis, Ciddi Sepsis ve Septik Şoklu Hastaların Mortalite Durumu

Tablo 18. Kontrol ve Çalışma Grubunda SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

Tablo 19. Mortalite Olan ve Olmayan Hasta Grubunda SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

Tablo 20. Gruplar Arasında SOFA Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 21. Gruplar Arasında APACHE II Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 22. Gruplar Arasında RDW Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 23. Gruplar Arasında N/L Oranı Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 24. Gruplar Arasında Platelet Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 25. Gruplar Arasında Laktat Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 26. N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerinin Sepsis Tahminindeki Geçerliliklerine İlişkin Kesme Değerleri İle Duyarlılık Ve Özgüllük Oranları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Gruplar Arası Mortalite Durumu

Şekil 2. Sepsis Kaynaklarının Yüzde Olarak Dağılımı

Şekil 3. Gruplar Arasında Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 4. Gruplar Arasında APACHE II Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 5. Gruplar Arasında RDW Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 6. Gruplar Arasında N/L Oranı Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 7. Gruplar Arasında Platelet Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 8. Gruplar Arasında Laktat Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 9. N/L oranı için ROC Eğrisi

Şekil 10. Platelet için ROC Eğrisi

Şekil 11 . Laktat için ROC Eğrisi

Şekil 12. SOFA-APACHE II Korelasyon Grafiği

Şekil 13. SOFA-N/L Oranı Korelasyon Grafiği

Şekil 14. SOFA-Platelet Korelasyon Grafiği

Şekil 15. Platelet-APACHE II Korelasyon Grafiği

Şekil 16. Platelet-N/L Oranı Korelasyon Grafiği

Şekil 17. Laktat-SOFA Korelasyon Grafiği

Şekil 18. Laktat-APACHE II Korelasyon Grafiği

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ABY:** Akut Böbrek Yetmezliği
- ACCP:** American College of Chest Physicians
- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- AIDS:** İnsan İmmun Yetmezlik Sendromu
- ALI:** Akut Akciğer Hasarı
- ANOVA:** Varyans Analizi/Analysis Of Variance
- APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- APC:** Aktive Protein C
- ARDS:** Akut Akciğer Hasarı
- AT-III:** Antitrombin III
- AVP:** Arjinin Vazopressin
- BUN:** Kan Üre Nitrojeni
- CD11b:** Cluster Of Differentiation 11b
- CD14:** Cluster Of Differentiation 14
- CD18:** Cluster Of Differentiation 18
- CD4:** Cluster Of Differentiation 4
- CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute
- CMV:** Sitomegalo Virus
- CRP:** C Reaktif Protein
- CVP:** Santral Venöz Basınc
- DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülopati
- EPCR:** Endotel Protein C Reseptöründen
- FiO2:** Solunan Havadaki Oksijen Konsantrasyonu
- G-CSF:** Granülosit Koloni Stimule Edici Faktör

GİS: Gastro İntestinal Sistem
GKS: Glaskow Koma Skalası
GÜS: Genito Üriner Sistem
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA-DR: Sınıf II İnsan Lökosit Antijeni
HPA: Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks
IFN- γ : Gama İnterferon
IL-1: İnterlökin 1
IL-10: İnterlökin 10
IL-12: İnterlökin 12
IL-13: İnterlökin 13
IL-4: İnterlökin 4
IL-6: İnterlökin 6
IL-8: İnterlökin 8
KOAH: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
LDH: Laktat Dehidrojenaz
LODS: Logistic Organ Dysfunction Score
LPS: Lipopolisakkarid
MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MCV: Ortalama RBC Hacmi
MIP: Makrofaj Enflamatuvar Protein
MODS: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
MODS: Multiply Organ Dysfunction Score
MOF: Multiorgan Yetmezliği
MPM: Mortality Prediction Model
MSR: Macrophage Scavenger Receptor

N/L: Nötrofil/Lenfosit

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NADH: Nikotinamid Adenin Dinukleotid Hidrojenaz

NF-kB: Nükleer Faktör Kappa

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

NO: Nitrik Oksit

OAB: Ortalama arter basıncı

PA: Pernisyöz Anemide

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PaO2: Arteryal Kandaki Parsiyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PFK: Fosfofruktokinaz

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PLT: Trombosit

RBC: Kırmızı Kan Hücrelerini

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

ROC: Receiver operating characteristic curves

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SCCM: Society of Critical Care Medicine

ScVO2: Santral venöz O2 satürasyonu

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SOFA: Sequential Organ Failure Score

SS: Solunum Sistemi

SSS: Santral Sinir Sistemi

TAFI: Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitörü

TGF-β: Transforming Growth Factor-β

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TSST-1: Toksik Şok Sendromu Toksini-1

VRE: Vankomisine direçli enterokok

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok,organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki YBÜ' lerinde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1).

Ülkemizle ilgili genel bir insidans ve ölüm oranı vermek mümkün olmasa da, hastanede yatan hastalarda, özellikle YBÜ'de, sepsis önemli bir enfeksiyon sorunudur. Yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmı sepsisten kaybedilmektedir. Son yıllarda agresif tedavi uygulamaları ve invaziv girişimlerin artması nedeniyle sepsis insidansı ve mortalitesi artmıştır (1).

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. ABD'de yılda 750.000 sepsis olgusu bildirilmekte, bunların 210.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Sepsisinin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi hem tüm hastalarda sağlanamamakta, hem de sonuçlar en az 24 saat sonra elde edilebilmektedir. Kan kültürü sonuçlarının erken alınamaması, bu süre içerisinde bir yandan; enfekte vakaların erken tanınamaması, diğer yandan; klinik olarak sepsis şüphesi olup gerçekte sepsis olmayan hastalarda enfeksiyonun olmadığı gösterilmesi konusunda önemli tanısal sorunlar yaşanmaktadır.

Her geçen gün sepsis patogenezinin açıklanmasında gelişmeler sağlanmakta, yeni moleküler hedefler, yeni tanı ve takip parametreleri belirlenmektedir. Fakat tüm bu yeniliklere rağmen sendromun mortalitesinde beklenen düşüş sağlanamamıştır. Bu durumun nedenlerinin biri de tanı ve tedavi takibinde etkin, kolay tekrarlanabilir ve ucuz takip parametrelerinin yetersizliğidir.

Son yıllarda çalışmalar etken mikroorganizmanın hızlı tanısının yanı sıra mikroorganizmanın tetiklediği konak inflamatuvar yanıtına ait bazı göstergelerin tanısal değeri üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sepsisi erken, hızlı ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir laboratuvar

testi bulunamamıştır. Bu amaçla birçok immunolojik, hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek başlarına veya birlikte etkinlikleri araştırılmıştır.

Yaygın bir kullanım alanına sahip ve ucuz bir tetkik olan hematolojik parametreler kullanılarak sepsise gidişin erken tanısının tahmini ve yine aynı parametrelerle prognozasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

İnfeksiyon hastalıkları, tarihteki ilk tutanaklardan bu yana insanlarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. İnsanlarda sepsis varlığının kanıtları antik çağlara kadar dayanmaktadır. İmparator Shen Nung' un MÖ. 2375 yılında ateş tedavisinde bitkilerin kullanılması konulu ch'ang shan isimli tezi en eski yazılı kaynaktır (2).

Sepsis Yunancada çürüme anlamına gelen 'sepo' kelimesinden türemiştir. Bakterilerin varlığında organik maddelerin, bitkilerin ve hayvanların çürümesi anlamında kullanılmıştır (3). Tıp kaynaklarında ilk defa sepsis terimi 2700 yıl önce Homeros' un şiirlerinde görülmektedir. MÖ. 400 yıllarında yaşamış büyük filozof ve hekim olan Hippocrates Corpus Hippocraticum adlı kitabında sepsis teriminden bahsetmiştir. Hippocrates sepsisi vücudun tehlikeli ve korkutucu biçimde biyolojik çöküşü olarak tanımlamıştır (2).

Galen (MS. 129-199) sepsis teorisi hakkındaki çalışmaları ile tanınan tarihi bir şahsiyet olan yunan asıllı hekim ve filozoftur. Çalışmalarının gücünü kullandığı ilaçlardan almaktadır ve bu ilaçlar konusundaki yazı ve teorileri yaklaşık 1500 yıl değişmeden devam etmiştir (2).

Hieronymus Fracastorius tarafından 1546 da yazılan "De Contagione Et Contagiosis Morbis" isimli kitapta kullanılan "contagium virum" tanımlaması "germ teorisi" hakkında bilinen ilk açık öneridir (4). Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723) ise germ teorisinin gelişmesine imkan vermiştir (5).

19.yy da Ignaz Semmelweiss 'Doktorlar ve öğrenciler disseksiyon sonrası kirli elleri ve parmaklarıyla kadavranın ölümle ilişkili zehirini doğum yapan kadınların genital organlarına taşımaktadır' deyip puerperal sepsisi tanımlamıştır. Sadece el yıkama ile puerperal sepsis oranını %3' ün altına indirmiştir (6).

Joseph Lister (1827-1912) açık yarası olan hastalarda derideki çatlaklarda infeksiyöz ajanın geçerek sepsis oluşturduğunu düşünmüştür (7).

Louis Pasteur (1822-1895) 'germ teorisi' üzerinde çalışmalar yapmıştır. Puerperal sepsisin etkenini streptococci olduğunu kanıtlamıştır. Bu dönemlerde Lister karbolik asitle yaraların sarılmasını denemiş ve sepsis gelişmesi ve ölüm oranlarını düşürmüştür (6,8).

Robert Koch (1843-1910) şarbonla infekte koyunların kanında çomak şeklinde mikroorganizmalar üretmiştir. Kendi yaptığı jelatin besiyerinde ürettiği çomakları sağlıklı hayvanlara verdiğinde hastalık oluşturmuştur. Daha sonrada kurallarını koymuştur.

1. Hasta hayvanlardan hastalık sebebi izole edilmelidir.
2. Ajan kültürde üretilmelidir.
3. Kültürde üretilen etken sağlıklı hayvana verildiğinde hastalık oluşturmaldır.
4. Tekrar hastadan aynı etken izole edilmelidir.

Sepsis ve infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ajanların kullanımı Hippocrates'e kadar dayanmaktadır. Hippocrates mur, şarap ve inorganik tuz kullanmıştır. Çinliler 2500 yıl öncesine kadar çiban ve karbonkül tedavisinde soya fasulyesi sütü kullanmışlardır. Germ teorisi kabul görene kadar yapılan tedaviler ampirikti. Germ teorisi ile birlikte mikroorganizmaların tanınması, hedef bölgelerinin seçilmesi tedavide günümüze kadar birçok değişik ajanların bulunmasını sağlamıştır (9,10).

2.2.TANIMLAR VE TERMiNOLOJi

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği ve şoka kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (11). Çağımızdaki tüm gelişmelere rağmen enfeksiyon, sepsis, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) ve ağır sepsis tanımları için 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) cemiyetlerinin ortak düzenledikleri uzlaşma konferansındaki tanımlar kullanılmaktadır (12). Bu tanımlar yapılırken amaçlanan mortalitesi yüksek olan bu klinik tablonun tanımlanmasında söz birliği olması, organ yetmezliklerinin erken tanınması, erken tedaviye başlanması ve mortalitenin azaltılması, ayrıca yapılan çalışmaların standardizasyonunun sağlanabilmesidir.

Bu uzlaşma konferansında, uzlaşılan tanımlardan biri de SIRS' dir. Adından da anlaşılacağı gibi bu sendrom organizmanın tehditlere karşı verdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevaptır. SIRS tanısı için hastada şu şartlardan en az ikisi olmalıdır:

- Ateş (vücut ısısı >38.0 °C) veya hipotermi (vücut ısısı < 36.0 °C),
- Taşikardi (kalp hızı > 90 /dakika),
- Takipne (solunum sayısı > 20 /dakika) veya hipokarbi ($pCO_2 < 32$ mm/Hg),

- Lökositoz (lökosit sayısı $> 12.000/mm^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $<4.000/mm^3$) veya lökosit formülünde genç formların %10' un üzerinde olması.

SIRS enfeksiyonlara ya da enfeksiyon dışı olaylara bağlı (yanıklar, travma, pankreatit, pulmoner emboli vb.) gelişebilir. Bu uzlaşma konferansında enfeksiyona bağlı gelişen SIRS tablosu sepsis olarak tanımlanmıştır. SIRS tanımı; özgül olmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, sağlanan kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin olmaması nedenleriyle eleştirildi (13,14). Fakat tanım eksikliğinin olmaması, yatak başında klinisyen tarafından kolaylıkla kriterlerin kullanılabilmesi ve alternatif yöntemlerin olmaması nedeniyle halen geçerliliğini korumaktadır (15,16).

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şart koşularken sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekli olmadığı belirtilmiştir (17). Anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıt ulaşılamamaktadır. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir.

Sepsise hipotansiyon veya laktat yüksekliği veya organ yetmezliği eşlik ederse klinik tablonun adı Ağır Sepsis' tir. Ağır sepsiste hipotansiyon sıvı tedavisi ile düzeltilemiyorsa klinik tablo septik şok, hastanın tansiyonunu sağlamak için bir saatten uzun damar büzücü (vazopressör) tedavi gereksinimi varsa tanım refrakter septik şoktur (Tablo 1).

Tablo 1. Sepsis Tanımları

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	Aşağıdakilerden en az 2' sinin olması: 1. Ateş > 38 °C ya da < 36 °C 2. Solunum sayısı > 20/dak ya da hipokarbi (pCO ₂ < 32 mm/Hg) 3. Taşikardi (Kalp vurusu > 90/dak) 4. Lökositoz (lökosit sayısı > 12.000/mm ³) veya lökopeni (lökosit sayısı < 4.000/mm ³) veya lökosit formülünde genç formların %10' un üzerinde olması
Sepsis	SIRS varlığında kanıtlanmış enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon şüphesi
Ağır sepsis	Sepsis ve aşağıdakilerden en az birinin olması: 1. Kapiller geri dolun zamanı > 3 sn 2. Cutis marmoratus 3. İdrar çıkışı < 0.5 ml/kg (en az bir saat) ya da renal replasman tedavisi ihtiyacı ya da kreatinin değerinin > 0.5 mg/dl artışı 4. Laktat > 2 mmol/L 5. Mental durumda bozulma ya da anormal elektroensefalogram 6. Trombosit < 100.000/mm ³ ya da Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) 7. Akut akciğer hasarı (ALI) (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) 8. Kardiyak disfonksiyon 9. İleus 10. Hiperbilirubinemi (total bilirubin > 4 mg/dl)
Septik Şok	Ağır sepsis ve: 1. Ortalama arter basıncı (OAB) < 60 mmHg (20- 30 ml/kg kolloid sıvıya ya da 40- 60 ml/kg kristalloid'e rağmen ya da ölçülen pulmoner kapiller kama basıncı 12- 20 mmHg iken) 2. Hipertansif hastalarda OAB < 80 mmHg ya da bilinen sistolik tansiyon değerinde 40 mmHg düşüş olması 3. Tansiyonu sağlamak için dopamin > 5 µg/kg/dak ya da norepinefrin < 0.25 µg/kg/dak ihtiyacı
Refrakter Septik Şok	OAB > 60 mmHg (hipertansiflerde > 80 mmHg) sağlamak için dopamin > 15 µg/kg/dak ya da norepinefrin > 0.25 µg/kg/dak olması

2.2.1. Laktat

2.2.1.a Normal Laktat Üretimi

Laktat tamamen glukoz metabolizmasının aerobik ve anaerobik ortamlarda son ürünü olarak üretilen piruvatın üç metabolizasyon yolundan birinin ürünüdür (18,19,20,21). Laktat ve piruvatın birbirine dönüşmesini katalizleyen enzim laktat dehidrojenazdır (LDH). LDH özellikle böbrek, karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında bol miktarda bulunmaktadır (22). Bu yüzden miyokard infarktüsü, hematolojik hastalıklar ve hipoksiyle beraber olan dolaşım yetmezliği gibi patolojik hallerin bir kısmı LDH yükselmesine sebep olabilir (21,23). LDH piruvatı, Nikotinamid Adenin Dinukleotid Hidrojenaz (NADH) ile laktata çevirir.

Bu reaksiyon sadece sitozolde gerçekleşir. Çift yönlü bu reaksiyonda denge laktat ve piruvat arasındaki orana bağlıdır. İskemi sırasında oluşan laktat sadece dışarıdan alınan glukozdan değil aynı zamanda miyokardiyal glikojen kaynaklıdır. Hipoksi durumunda, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) oluşumu engellenir ve böylece NADH/NAD oranı artar ve laktat düzeyi artar. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir (24). İskemiye maruz kalmış alanlarda, artmış glukoz alınımı ve glukozun laktata çevrilmesiyle, salınımı mevcut iken perfüzyonu bozulmamış alanlarda, laktatın alınması ve kullanılması mümkündür. Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0.8 mol/kg/saat'tır (1300 mmol/gün). Laktatı temizleyen temel organlar ise, % 50 karaciğer ve % 30 böbreklerdir. Kalp de laktat kullanımına katılır. Anaerobik şartlarda ise LDH tarafından laktik asite çevrilir. Aköz bir solusyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye olur. Kısacası laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada sodyum bikarbonat tarafından tamponlanır (21).

2.2.1.b. Hiperlaktatemi Nedenleri

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0.3-1.3 mmol/L'dir ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunur. Karaciğer laktatın % 70' ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısıyla hem de daha az olarak difüzyonla olur. Periportal hepatositlerde laktat glukoneogenez ve daha az olarak da karbonmonoksit ve suya

oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tubulus hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için NAD⁺ gereklidir. Laktatın % 5'den azı ise renal yolla atılır (21).

2.2.1.b.1. Laktat Üretiminde Artış

Doku hipoksisi olduğu veya doku hipoksisi olmadığı (altta yatan hastalığa bağlı, ilaçlar, toksinler, doğumsal metabolizma bozuklukları vb.) durumlarında tüketimden fazla olan laktat üretimi nedeniyle hiperlaktatemi olur ama genellikle çoğu durumda hiperlaktatemi nedeni multifaktöriyeldir (19, 20,21,25,26).

2.2.1.b.2. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için piruvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesinde hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda, adenozin trifosfat miktarının azalması, adenozin monofosfat miktarı artışına paralel olarak PFK' ı stimule eder. Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler de glikolizi stimule eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/l'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur (21).

2.2.1.b.3. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur (21). Kritik hastalık veya malignite durumunda oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklusunun veya elektron transport zincirinin herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur (20).

2.2.1.b.4. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin % 25' ini alır. Portal ven hepatik kan akımının % 75' ini, oksijenin % 50-60' ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme veya intrinsek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler (21).

2.2.1.b.5. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD' yi glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezini inhibe eder. Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (Etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette de glukoneogenez bozulur.

2.2.1.b.6. Bazı Hastalık ve Durumlarda

Örneğin sepsis, serebral iskemi (27,28), kanama (21), intestinal infarkt, kardiyak arrest ve resusitasyon gibi bazı durumlarda multifaktöryel nedenlere bağlı olarak kan laktat seviyesi artar. Sepsisli hastalarda artmış glukoz ve piruvat düzeyleri gösterilmiştir. Dahası, dikloroasetat ile fosfodehidrojenaz stimule edildiğinde oksijen tüketiminde artış artacak fakat glukoz ve piruvat üretimi azalacaktır. Sonuç olarak; sepsiste hiperlaktatemi, doku hipoksisinden veya fosfodehidrojenaz inhibisyonundan ziyade artmış aerobik metabolizma nedeniyle oluşur (29).

2.2.1.b.7. Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Laktat Transport Bozuklukları

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir. Aynı şekilde laktatın transportunda aksaklık olması durumunda laktat seviyesi artar (21, 30).

2.2.1.b.8. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Dokulardaki oksijenizasyon azaldığında veya oksidatif yollarda intrinsek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketimi azalacak üretimi artacaktır (21).

2.2.1.b.9. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l' dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemiye önemli hale gelir ve renal ekskresyonda yetersizlik olduğu durumda hiperlaktemi daha da belirgin hale gelir (21).

2.2.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

1922 yılında Price-Jones, pernisiyöz anemili hastaların, eritrosit ortalama çaplarının sağlıklı bireylere göre büyük, hemoraji sonrası anemi gelişen hastaların eritrosit çaplarının ise küçük olduğunu periferik yayma preparatlarında yaptığı direkt ölçümlerle gözlediğini bildirmiştir. Ayrıca pernisiyöz anemili hastaların eritrositlerinde boyut farklılıklarının dağılımını belirleyen değişim katsayılarının (CV = Coefficient Variation) normallere oranla iki kat fazla, hemorajik anemilerde ise %50'den fazla olduğu bildirilmiştir. Eritrosit boyut farklılıklarındaki heterojenite (anizositozis) RDW olarak rapor edilmiş ve yetişkin anemilerinin sınıflanmasında faydalı bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (31,32). RDW'deki ufak değişimleri yayma preparatlarda görmek güçtür.

Bugün bir çok yeni hematolojik analiz cihazı, gelişmiş teknolojinin getirdiği kolaylıkla anemi gelişmeden önce eritrosit problemlerinin saptanmasına olanak sağlamakta ve bu değişiklikleri bir histogram halinde göstererek klinisyeni uyarmaktadır.

Otomatik hücre sayıcı makineler milyonlarca kırmızı kan hücrelerini (RBC) işleme olarak RBC hacmini hesaplar. Ortalama RBC hacimlerini (MCV) hesaplamasının yanında bu makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. Daha sonra bu dağılım genişliği standart sapma olarak belirtilebilir ancak daha sıklıkla değişken katsayısı (coefficient of variation) veya RBC dağılım genişliği (RDW) olarak kullanılır.

$$RDW = \text{RBC hacmini standart sapması} / \text{MCV}$$

RDW için normal aralık % 11,5 ila %14,5 arasındadır. Ve RDW de azalmaya neden olabilecek bir durum mevcut değildir bu nedenle RDW ya normal ya da yükselmiş olarak bulunur (33).

2.2.2.1. Normal RDW

Normal sınırlardaki RDW kırmızı hücrelerin boyutlarının düzenli bir dağılımda olduğunu bize gösterir. Ve bu da bize bu hücre popülasyonunun homojen şekilde hacimler sahip olduğunu gösterir. Ya hepsi normaldir, ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin myelodisplastik sendrom veya aplastik aneminin bazı formları) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır. Ayrıca RDW' nin normal olmasının ne anlama gelmediğini de bilmek önemlidir.

RDW' nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini ekarte ettirmez.

RDW' nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez.

Bu iki gözlemin önemini iki örnekle göstereceğiz: Pernisyöz anemide (PA) makrositik kırmızı hücrelerden oluşan bir kırmızı hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle başlangıçta RDW yüksektir ancak bütün hücreler büyüyünce RDW normal sınırlara girer. 26 tane tedavi görmeyen PA' li hasta ile yapılan bir çalışmada % 31' inde normal RDW vardır ve %35' inde de normal MCV ve %15' inden fazlasında da her iki bulgu birlikte görülmekteydi (34).

Bu nedenle normal RDW ve normal MCV kombinasyonu etkili bir şekilde PA' yi ekarte edemez. Ayrıca normal MCV ve yüksek RDW kombinasyonu' da erken veya geç PA' yi saptamada yeterli sensitiviteye ulaşmamaktadır.

2.2.2.2. Artmış RDW

2.2.2.2.a. Hematolojik Özellikler

Artmış RDW kırmızı hücrelerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu bize gösterir ve bu duruma anizositoz da denir. Artmış RDW genellikle bir besin eksikliğinde (örneğin demir, folat ve vitamin B12) ortaya çıkar. 24 saatlik gün periyodunda bu besinlerin seviyesi sürekli olarak değişeceğinden kırmızı hücre prekürsörleri değişik seviyelerde besine maruz kalır ve bu da boyutlarında çeşitliliğe yol açar. Ama artmış RDW değeri herhangi bir anormal duruma spesifik değildir. Örneğin makrositlerin, mikrositlerin veya retikülositlerin; normositik, normokromik kırmızı hücre popülasyonu içerisinde bulunması normal bir durumda olabilir.

Tüm bu nedenlerle RDW en iyi şekilde anizositozun yarı kantitatif bir ölçümü olarak düşünülebilir. Buna benzer olarak, aneminin yokluğunda RDW' nin kullanılması sensitif değildir. Pratikte hekimleri bir veya birkaç muhtemel tanıya yönlendirmesi açısından MCV ve RDW' nin olası kombinasyonlarını kullanmak hekimler açısından doğal bir arzu haline gelmiştir. Ancak bu konulardaki otoriteler daha karmaşık algoritmaların veya daha iyi ayrımların bile bizi yanılsıza götürteceğini düşünüyorlar ve periferik kan yayması gibi daha spesifik labtv.testlerinin bu algoritmaların yerini alması gerektiğini düşünüyorlar (33).

2.2.2.2.b. Kardiyak Hastalık

Kalp yetmezliği olan hastalarda, koroner damar hastalığı olup ta dinlenme zamanında kalp yetmezliği olmayan hastalarda ve perkütan koroner girişimi (PKG) olan hastalarda daha yüksek RDW değerlerinin istenmeyen olaylar açısından bir risk faktörü olabileceği görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada hastaların % 88' inin RDW' si normal sınırlar içerisindeydi. Ve hemoglobinden bağımsız bir şekilde daha yüksek RDW değerlerinin kardiyak riski arttırdığı görüldü.

Bir diğer çalışmada ise daha yüksek RDW değerinin PKG' lı hastalarda uzun dönem mortalitesini arttırdığı izlendi. Bu alışmada PKG yapılan hastalarda anemi yoktu.

Yüksek RDW seviyelerinin kardiyak riskleri neden arttırdığı bilinmemektedir, ancak çalışmaların bir tanesinde RDW' si yüksek olan hastalar yaşlı olmaya daha yatkınlardı, sigara ieme oranı daha yüksekti, vücut kütle endeksleri daha yüksek olmaya ve kandaki hemoglobin ve albumin seviyeleri daha düşük olmaya meyilliydi. (35,36)

2.2.2.2.c. Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastıklarına bağlı ölümler de dahildir (37,38). Bu düşünce 8175 tane 45 yaşından büyük ve 1988 – 1994 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi' ne katılan yetişkine göre ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları şunlardır (37). RDW' nin birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW' nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. beşte birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümdaki risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2, 1.4, 2.1 idi. RDW' deki her yüzde 1' lik artış, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını yüzde 22 arttırmaktadır.

Bütün nedenlere bağlı ölümlerde RDW ile ilişki; çalışma anemik olmayan hastalara kısıtlandığında veya demir, folat, vitamin B12 eksikliği olmayan normal sınırlardaki (% 11–15) RDW' li hastalar için korunmaktadır.

İleri yaş, yüksek CRP, yüksek fibrinojen, yüksek beyaz kan hücresi sayısı da yüksek RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir (39,40).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

A.B.D.' nde sepsis insidansı 1979 yılında 87/100 000 iken, 2000' de 240/100 000 kişidir. 2000 yılında A.B.D.' de sepsisten 120 491 kişi ölmüştür (100 000 de 43.7). A.B.D.' de sepsis insidansı her yıl %7–8 oranında artmaktadır (1). Yeni tahminlere göre yılda 700 000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 200 000 ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir. A.B.D.' nde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir. Bu artışın muhtemel sebepleri her geçen gün kronik hastalığı olan hasta sayısının artması, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) epidemisi, kanser sıklığının artması, kemik iliği ve organ nakli hastalarının sayısının artması, bu hastaların daha agresif tedaviler alması olabilir (41).

1997-1998 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14364 hastada yapılan çalışmada 3034 hastada enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, mortalite enfekte olmayan hastalarda %16.9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53.6 olarak gözlenmiştir (42).

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan tüm hastaların üçte biri ve yoğun bakıma kabul edilen hastaların %50' si sepsis tanısı aldığı ve bu hastaların yarıdan fazlasında ağır sepsis, dörtte birinde septik şok geliştiği bildirilmiştir (43).

2006' da yayınlanan bir çalışmada İngiltere' de yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %27' sini ağır sepsis tanılı hastalar oluşturmaktadır (44). Medline taramamızda Türkiye' de sepsis insidansı ve mortalite hızı ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma bulunamamıştır. Kesin veriler olmamakla beraber YBÜ' deki hastane kaynaklı bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6- 15.8 arasında bildirilmektedir (45,46).

Ağır sepsisin %80' i halihazırda hastanede başka sebeplerden ötürü yatan hastalarda gözükmemektedir (47).

2.4. ETİYOLOJİ

Sepsis tablosu en sık bakteriler, bunları takiben sırasıyla mantarlar, virüsler ve parazitlerle meydana gelmektedir (48). Antibiyotikler öncesi dönemde bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde gram pozitif bakteriler ağırlıkta iken, antibiyotikler sonrası dönemde gram negatif bakterilerin sıklığı artmıştır. Son 10 yılda ise yeniden gram pozitif bakteriler daha sık görülmeye başlanmıştır (41,42,47).

Bu konudaki en güncel veriler son 5 yılda sepsis ile ilgili yapılan klinik çalışmaların mikrobiyolojik verilerinin derlendiği aşağıdaki tabloda görülebilir (Tablo 2).

Sepsis tanılı hastalarda % 30–50 oranında etiyolojik etken saptanamamaktadır (49,50). Saptanan mikroorganizmaların önemli bir kısmını kommensal bakteriler oluşturmaktadır. Polimikrobiyal üremeler de nadir değildir.

Tablo 2. Sepsiste Rol Oynayan Mikroorganizmalar

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

2.5. FİZYOPATOLOJİ

Sepsis patogenezi karmaşık bir olaydır. Bakterilerin organizmaya yerleşmesi, konak defansı ile etkileşimi sonrası hastalık ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışını konağın immun sistemi ve bakteriyel virulans faktörleri belirler.

Sepsise neden olan mikroorganizmalar dolaşıma genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Bazende enfeksiyon damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endokardit, mikotik anevrizmalar, damar greftlerinden kaynaklanabilir (51). Hastane dışında gelişen sepsislerin en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem oluştururken, nazokomiyal sepsislerde damar içi kateter ve üriner kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır. YBÜ' inde ise nazokomiyal pnömoniler ön plana çıkmaktadır (51,52).

Enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, enfeksiyonlara zemin hazırlar (Tablo 3). Anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve nonspesifik humoral defans olarak konak savunma mekanizmaları üç kategoride toplanabilir.

Mikroorganizmalara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokulara ilerlemesini engeller. Travma, yanık ve perkutan damar içi kateterler bu bariyeri bozar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması da vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstruksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına bakteriyel proliferasyona neden olur. Sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda konağa ve tedaviye ait bazı faktörler sepsis için risk faktörü olarak verilmiştir (Tablo 3) (51,53).

Mikrobiyal faktörlere bakıldığında sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde bakteriyel virulans faktörleri (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler) rol oynar. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive eder. Sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen medyatörlerin açığa çıkmasını sağlar (Tablo 4) (51,52,54).

Tablo 3. Sepsis için risk faktörleri

Konağa ait faktörler

- Altta yatan öldürücü hastalık
- İleri yaş
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek hastalığı
- Granülositopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikostreoid ve diğer immunosupressif tedavi
- Lokal enfeksiyonlar

Tedaviye ait faktörler

- Yoğun bakım ünitesinde yatma
- İnvaziv damar içi kateter kullanımı
- Fazla miktarda parenteral mayi, kan veya kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Diğer invaziv kateter ve enstrumantasyonlar
 - Üriner kateter ve enstrumantasyon
 - Entübasyon
 - Endotrakeal tüp
 - Mekanik ventilatör
- Büyük cerrahi girişimler

Bakterilerin sahip oldukları kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, protein A ve endotoksin in-vitro kompleman komponentlerini ve koagulasyon sistemlerini aktive eder (54,55). Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında yer alan, lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir. Lipopolisakkarid yapısında yer alan lipid A yapısı, bütün gram negatif bakterilerde ortak olup, endotoksemiden sorumludur (51,56). Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları, mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilir (56).

Tablo 4. Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Bakteriye Yapılar

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

2.5.1. Lokal Savunma: Mikroorganizmanın Öldürülmesi

Bakteri epitelyum bariyerini geçtikten ve dokuya ulaştıktan sonra, doku makrofajları, mast hücreleri ve dendritik hücreler ile karşılaşır. Bu hücrelerden lokal enflamatuvar cevabı oluşturacak olan mediyatörler salınır. Bu mediyatörler lokal inflamasyon, kapiller geçirgenlik ve kan akımında artış, nötrofil infiltrasyonu ve ağrıya neden olur. Ek olarak aktive makrofaj ve endotel hücrelerinden salınan doku faktörünün başlattığı fibrin birikimi enfekte dokuyu sınırlamakta ve kan dolaşımı invazyonu önemli ölçüde engellenmiş olmaktadır. Kan dolaşımındaki nötrofiller ise fagositozda rol almaktadır.

2.5.2. Sistemik Cevap: Enfeksiyon ve Enflamasyonun Sınırlandırılması

Başlıca beyin ve karaciğerde kontrol edilmektedir.

2.5.3. Sistemik Cevabın Santral Sinir Sisteminden Kontrolü

Santral sinir sistemine mikrobiyal invazyonla ilgili bilgiler iki yolla gelmektedir. Öncelikle enfekte veya enflamasyonlu dokulardan uyarılar hipotalamus ve beyin sapına iletilir ve hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks, otonomik sinir sistemi ve hipotalamik termoregülatuar merkez uyarılır. İkinci olarak kan dolaşımındaki mediyatörler (IL-1, TNF, IL-6, interferonlar, prostoglandin E2) kan beyin bariyerini geçerler. SSS' nin üç major efferent yolu (HPA, sempatik, parasempatik sinir sistemi) kan dolaşımındaki enflamasyonu inhibe eder ve termoregülatuar merkez vücut ısısını arttırarak antimikrobiyal aktiviteyi sağlar (54,57).

2.5.4. Sistemik Cevapta Karaciğer ve Dalağın Rolü

Karaciğer anatomik olarak, bağırsak mukozasından translokasyona uğrayıp portal dolaşıma giren mikroorganizmaların uzaklaştırılacağı bölgede yerleşmiştir. Dalak ise esas olarak opsonize olan mikroorganizmaları filtre etmektedir. Dolaşımdaki IL-1, IL-6, TNF ve diğer sitokinler hepatositlerin enfeksiyona ve hasarlanmaya karşı akut faz ve metabolik cevabını indüklemektedir. Karaciğer aynı zamanda SSS' ne mikrobiyal invazyon ile ilgili uyarıların gitmesinde rol oynar. Dolayısıyla karaciğer doğal immünitelerde anahtar rolü oynamaktadır.

2.5.5. Akut Faz Cevabı

Enfeksiyon ve diğer streslere akut sistemik cevabın beş kategoride incelenmesi uygundur.

2.5.5.a. Anti-Enfektif Cevap

Akut lökositoz; epinefrin, kortizol, IL-10 ve diğer mediyatörler aracılığı ile olmaktadır. Kemik iliğindeki nötrofillerin salınmasında, granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) ve diğer sitokinler rol oynamaktadır. Dolaşan nötrofiller enfeksiyon bölgesine giderler ve enflamasyonun aktive ettiği endotele tutunurlar. Daha sonra enfekte doku içerisine girerler.

2.5.5.b. Anti-Enflamatuvar Cevap

Nötrofilleri indükleyen mekanizma enflame olmayan damar endoteline adheransları inhibe eder. Böylelikle nötrofillerin enfekte olmayan dokularda gereksiz birikimi önlenir.

Enflamasyonu önleyen diğer cevaplar; sitokin antagonist düzeylerinin (IL-1 Ra, soluble TNF reseptörleri) düzeylerinin kanda artması, diğer anti-enflamatuvar mediyatörler (epinefrin, kortizol, melanosit uyarıcı hormon, adrenokortikotropik hormon-ACTH, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, transforming growth factor- TGF- β , CRP), proteaz inhibitörleri ve antioksidanlardır (54,57).

2.5.5.c. Metabolik Cevap

Stres durumunda pek çok mekanizma kan şekeri düzeyinin kontrolünü sağlar. Epinefrin, kortizol ve diğer karşıt düzenleyici (counter-regulatory) hormonlar pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır ve karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır. İnsülin direnci kaslardan glukoz alımını azaltır ve kas katabolizmasına neden olur. Bu karşıt düzenleyici hormonlar aynı zamanda lipolizi ve kas proteolizini uyarır. Kanda serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyi artar. Adipositlerde gelişen lipoliz hormon duyarlı lipazın aktivasyonu ile olmaktadır; lipoprotein lipaz inhibe olur. Dolaşımda trigliserid düzeyleri artar, kas proteolizi sonucu aminoasitler salınır ve bunlar hepatik glukoneogenezde ve akut faz proteinlerinin oluşturulmasında kullanılır.

2.5.5.d. Prokoagülan Cevap

Enflamasyon ve koagülasyon birbiriyle yakın ilişkidir. Enflamasyonun indüklediği prokoagülan cevap apse oluşumuna ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonuna neden olur. Enflamasyonun indüklediği monosit ve endotel hücrelerinin yüzeyinden doku faktör salınımı trombin (faktör VIIa) ve Xa oluşumunu başlatır. Bunun yanında fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) üretimi artar. Endotel hücresi yüzey proteini olan protein C, trombin trombomodüline bağlanınca aktive olur. Aktive protein C, reseptörü olan endotel protein C reseptöründen (EPCR) ayrılır ve protein S' ye bağlanır. Bu bağlanma sonucu oluşan kompleks, faktör Va ve VIIIa' yı inaktive eder. Böylelikle trombin aktivasyonu bloke edilmiş olur. Akut faz cevabı sırasında protein C ve antitrombin III serum albumin konsantrasyonları ile paralel düşer. Bu antikoagülanlar aynı zamanda negatif akut faz reaktanlarıdır. Üçüncü doğal antikoagülan olan protein S, dolaşımda bulunan ve pozitif akut faz reaktanı olan C4b' ye bağlanır ve seviyesi düşer. Paradoks olarak düşük düzeylerde trombin, protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı inhibe eder (54-57).

2.5.5.e. Termoregülatuar Cevap

TNF, IL-6 ve diğer pirojenler ateş olmadığı dönemlerde de kanda bulunmaktadır. Enfeksiyon ile ilgili termogenez lokal enflamasyon ile termoregülatuar merkeze uyarıların taşındığı nöral afferentlerin uyarılması ile indüklenmektedir. Vücut ısısını artıran fizyolojik cevap ise titremeler ve periferik vazokonstriksiyon ile kan akımının ekstremitelerden iç organlara doğru olmasıdır (54,57).

2.5.6. Enfeksiyona Patolojik Konak Cevabı

2.5.6.a. Mikrosirküler Disfonksiyon

Ağır sepsisteki hastalarda perfüze olan küçük damarların oranı azalmıştır. Mikrosirkülasyondaki değişiklikten eritrosit ve aktive nötrofillerin deformabilitesinin azalması, nötrofil agregasyonu ve mikrotromboz sorumludur.

2.5.6.b. Damar Endotelinde Aktivasyon ve Hasarlanma

Ağır sepsis ve septik şokta diffüz endotel hasarı kaçınılmazdır. Damar endoteli sepsis patofizyolojisinde damar tonusu, damar geçirgenliği ve koagülasyon süreçlerinde rol oynamaktadır. Ağır sepsiste kapiller geçirgenlikteki artış organ disfonksiyonuna neden olur. Bu, özellikle akut akciğer hasarı veya periferik ödemde gözlenmektedir (57).

2.5.6.c. Sitokin ve Mediyatörler

Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositlerinden, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve trombosit aktive edici faktör (PAF)' dır (54,56). Araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler ortaya çıkar. Endotoksin, TNF ve IL-1 gibi mediyatörler araşidonik asit metabolitlerinin ortaya çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör, prostoglandinler vazodilatatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive eder. Gama interferon (IFN- γ), IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (56,57).

Enfeksiyona sistemik cevap salınan bu mediyatörlerle olur. Bunların bir kısmı proenflamatuvar (TNF, IL-1, IL-8), bir kısmı ise antienflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir. Sepsis patogenezinde rol oynadığı bilinen proenflamatuvar, antienflamatuvar sitokinler ve diğer moleküller Tablo 5' te görülmektedir (54,56).

2.5.6.d. İmmünsüpresyon

Ağır sepsisteki hastalar genellikle ağır immünsüpresyonu olan hastalardır. Dolaşan monositler üzerinde sınıf II insan lökosit antijeni (HLA-DR) ekspresyonu azalmıştır. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, sepsis hastalarında periferik kandaki monositlerin TNF üretimi azalmıştır, ancak LPS ile uyarıldığında IL-1 Ra ve IL-10 değişmemekte veya artmaktadır. IL-10 hem TNF üretimini inhibe etmekte hem de intrasellüler HLA-DR sekestrasyonuna neden olmaktadır. Bu değişiklikler hasta iyileştikten sonra normale gelmektedir. Ağır sepsisteki hastaların nötrofilleri LPS ile uyarıldığında IL-1 ve IL-8 üretimi azalmıştır. Aynı azalma nötrofillerin IL-10 tedavisi ile de olmaktadır. Ağır sepsisteki hastaların dalaklarında CD4 lenfosit, dentritik hücreler ve B hücrelerinin aşırı derecede apoptoza uğradığı gösterilmiştir. Bağırsak epitelyum hücreleri de apoptoza uğrar ancak doğal öldürücü hücreler (NK) ve CD8 lenfositler etkilenmemektedir. Lenfositlerle yapılan çalışmalarda nötrofillerin yaşam süresinin proenflamatuvar mediyatörler (TNF ve G-CSF) ile uzadığını, buna karşılık nötrofil apoptozuna neden olan IL-10 ile kısaldığı gösterilmiştir (57).

Tablo 5. Sepsiste rol alan mediyatörler

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

2.6. KLİNİK

Sepsis belirtileri ve bulguları Tablo 6' da görülmektedir. Bu belirti ve bulguları olan hastalardan hemen kan kültürü alınmalı, ayrıca enfeksiyon bölgesine göre kültürler alınmalı ve uygun ampirik tedavi başlanmalıdır. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda ateş görülmekle birlikte vücut ısısı normal veya düşük saptanabilir. Hipotermi bebeklerde, ileri yaştaki hastalarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülür. Hipotermi sepsiste kötü prognozun işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik

ve immün sistemi düşük hastalarda enfeksiyona yatkınlıkları ve ateş görülmeden sepsis gelişebilir (54,57).

2.6.1. Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste ensefalopatinin önemli bir bulgusudur. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve şuurda küntlük şeklinde klinik tablo ortaya çıkar. Özellikle yaşlı hastalarda şuur değişikliği, ağır sepsisin erken bulgusu olabilir. Hasta iyileşince serebral fonksiyonlar geri dönmektedir, ancak ensefalopati kötü prognozla ilişkilidir (54).

Tablo 6. Sepsiste klinik belirti ve bulgular

Belirti ve bulgu	Komplikasyon
<ul style="list-style-type: none">• Ateş veya hipotermi• Üşüme ve titreme• Hiperventilasyon• Taşikardi• Deri lezyonları• Şuur değişikliği	<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon• Kanama• Trombositopeni• Lökopeni• Organ yetmezliği• Akciğer: ARDS• Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz• Karaciğer: Sarılık• Kalp: Konjestif yetmezlik

2.6.2. Adrenal Yetmezlik

Nadiren enfeksiyon ajanı adrenal kanamaya veya nekroza neden olarak adreanal yetmezliğe neden olur. En sık suçlanan mikroorganizmalar *Neisseria meningitidis*, *M. tuberculosis*, sitomegalovirüs ve *H. Capsulatum*dur.

Septik şoktaki hastalarda yetersiz adrenal rezerv sıklıkla izlenir, ancak tanı kriterleri tartışmalıdır. Septik şok adrenal glukokortikoidlerin salınımını uyarır ve bazal düzeyi artırır. Dışarıdan verilen ACTH'a (250 µg) kortizol cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (57,58).

Sepsisteki hastalarda hipoadrenalizm sebepleri; adrenal veya hipofizdeki anatomik hasarlanma, hipoperfüzyon, sitokinlerin etkisi ile adrenal disfonksiyon, ilaçların steroid

metabolizmasını artırması (rifampin, fenitoin) veya steroid üretiminin inhibisyonu (ketokonazol) ve hücresel düzeyde glukokortikoid cevapsızlığı şeklinde sıralanabilir. Ayrıca sepsisteki hastalarda adrenal yetmezliğin klasik bulguları olan hiponatremi, hiperkalemi, hipotermi, eozinofili, hiperpigmentasyon, bulantı, kusma, sıklıkla adrenal yetmezliğe bağlı değildir. Adrenal yetmezliğe ait en sık saptanan bulgular hipotansiyon ve hipoglisemidir (57).

2.6.3. Periferik Sinirler ve Kaslar

Bir hafta veya daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalan ve ağır hastalığı olan hastalarda polinöropati ve miyopati gelişebilir. Klinik bulgular ise, ventilatörden ayırmada zorluk, ekstremitelerde yaygın erime ve yaygın halsizliktir. Tanı genellikle elektromiyografik incelemeyle konulur. Sedatifler, glukokortikoidler ve nöromusküler blokerler klinik tabloyu karıştırabilir (57).

2.6.4. Kan Dolaşımı

Sepsisteki hastalarda miyokardiyal disfonksiyon sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ve sağ ventrikül end-diastolik volümlerinde artma ve kalp hızında ve kardiyak outputta artış şeklinde izlenir. Bu bulgular genellikle erken dönemde gözlenir. Erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır ve perfüzyon genellikle bozulmaz, arteriyel kan basıncı düşer. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi, taşikardi, takipne klinik olarak şok kabul edilmektedir. Deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstriksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soğuk ve soluktur (soğuk şok). Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliği ve ölüm gelişir (54,57).

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda nötrofilik lökositöz normal cevaptır. Ağır sepsisteki hastalarda doğal öldürücü hücreler ve CD4 (+) T lenfositlerin sayısı azalmıştır. Bunun yanında dolaşımdaki B lenfositlerin sayısı artmıştır.

Periferik kan sayımında nötrofil hakimiyetinde lökositöz saptanabilir. Nötrofil yanıtının ayırıcı tanıda işe yaramadığı fakat tedavi etkinliğinin takibi yönünden faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Lenfopeninin nötrofil gibi bakteriyemi belirleyicilerinden olabileceği belirtilmiştir (54). Bunun nedeninin lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin

başlıca mediyatörü olan TNF- α bağlayabilen çok sayıda reseptör olduğu ve TNF- α ile uyarım sonucu lenfositlerin apoptozise uğradığı belirtilmiştir (59).

Trombositopeni ağır sepsisteki hastalarda sık rastlanır ve pek çok sebebe bağlı gelişebilir; periferde immün olmayan yıkım ve kemik iliği süpresyonu en önemli nedenlerdir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) nın bir parçası olabileceği gibi tek başına da olabilir (57).

Sepsiste artan insülin direncine bağlı hiperglisemi görülebilir (60). Hipoglisemi sepsiste nadir görülür ve çoğunlukla karaciğer, böbrek hastalığı veya malnütrisyonu olan hastalarda gelişir. Patogenezi anlaşılamamıştır ancak bu hastalarda sepsise bağlı adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Enfeksiyona akut metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve insülin direnci gelişir ve sonuç olarak da hiperglisemi izlenir. Hiperglisemi özellikle diyabetik hastalarda veya glukoz içeren sıvı alan hastalarda izlenir (57).

Ağır sepsisteki hastalarda, şokun olmadığı dönemlerde dahi, kan laktat konsantrasyonunda ve laktat-pirüvat oranında artış izlenir. Glikolizdeki artış sonucu pirüvat üretiminin artması, karaciğerde laktat klirensindeki bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon bu artışa katkıda bulunmaktadır (57).

Sepsis en sık akut dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) nedenidir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazende gangrenler görülebilir. Yara yerinden kanama, damardan enjeksiyon yerlerinden ve intraarteryel kateter yerlerinden sızıntı büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Gram negatif bakteriyel sepsislerde DİK görülme sıklığı daha fazladır. DİK prevelansı enflamatuvar cevabın artması ile artmaktadır. Ağır sepsisteki hastalarda prevalans %30-50' ye kadar artmaktadır. Sıklıkla kullanılan tanı kriterleri; trombosit sayısının $<100.000 /\text{mm}^3$ veya hızlı düşüşü, plazmada fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) bulunması, protrombin zamanının veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması (üst limitin 1,2 katına çıkması), plazmada antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri düzeylerinin düşmesidir (57).

Sepsiste akciğer komplikasyonları; hiperventilasyon, ARDS, solunum kaslarında yetersizliktir. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilir. Hatta ateş, lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile gözlenebilir. YBÜ de devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz görülmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömoni

gelişebilir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. Akut akciğer hasarının tanısı, pnömoni ve kalp yetmezliği olmadığı dışlandıktan sonra, arteriyel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon ile konur. Eğer hipoksemi ileri düzeyde ise akut solunum yetmezliği sendromu olarak (ARDS) değerlendirilir. ARDS veya şok akciğeri, gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık gözlenir. Bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve DİK'e bağlı akciğerlerde makro ve mikroembolizasyon ARDS de sorumlu tutulmaktadır. Akciğerin su hacmi artar, kompliyansı azalır solunum işi artar. Klinik tablo hipoksi, sağ sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyileşme sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik gelişir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenir (54,57,61).

Renal fonksiyonlara bakıldığında ağır sepsiste sıklıkla azotemi ve oligüri izlenir. Renal anormallikler minimal protenüriden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişir. Patogenezde hipovolemi, hipotansiyon renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol alır. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Bakteriyel endokardit, ventriküler şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları ve vücudun herhangi bir yerinden enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (54,57). Sepsise bağlı böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür.

Periferik vazodilatasyon sonucu kan akımının dağılımı değişmektedir. Visseral organlarda perfüzyon azalır. Septik şokta morbidite ve mortalite doku hipoperfüzyonunun derecesi ile ilişkilidir. Bağırsakların bariyer fonksiyonları bozulabilir ve kan dolaşımına bakteri translokasyonu olur. Ayrıca üst gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal ve kimyasal içeriğin trakebronşiyal ağaca aspirasyonu nozokomiyal pnömoni gelişimine neden olur. Gastrik ve duodenal mukozada küçük erozyonlar üst gastrointestinal sistemde kanamalara neden olabilir. Septik şoktaki hastalarda izlenen ileus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir (57).

Sepsisle ilgili en önemli anormallik kolestatik sarılıktır. Direk ve indirek bilirubinde artış ile karakterizedir. Ağır sepsisteki hastalarda alkalen fosfataz, bilirubin ve aminotransferaz enzimlerinde artış sıklıkla ancak ağır karaciğer yetmezliği çok nadirdir (54,62).

Sepsisteki hastalardaki immün disfonksiyon sonucu latent Herpes simplex virüs ve CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu cerrahi yoğun bakımdaki sepsis hastalarında tanımlanmıştır (57).

Sepsiste değişik özellikte deri lezyonları görülebilmektedir. Stafilokok ve streptokok sepsislerinde deride metastatik enfeksiyonlar ve selülit sıklıkla gözlenir. Selülit dışında pirojenik ve eritrojenik toksinleri etkilerine bağlı olarak deride eritrodermi oluştururlar (57, 63). Gram negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilir. P. Aeruginosa sepsislerinde ektima gangrenozum adı verilen 1-5 cm çapında yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyonla çevrili, ortası ince vezikül ile başlayan daha sonra nekroza olan bir ülsere deri lezyonları oldukça patognomoniktir. Trombositopenik hastalarda lezyonun çevresi ekimotik olabilir. Bu lezyonların histopatolojik incelemelerinde, kapiller yatakta özellikle venöz tarafta bakteriyel invazyon ve trombüs görülür. Bu olayda doku hasarından, bakteri invazyonu dışında P. aeruginosa'nın oluşturduğu proteaz enzimi ve ekzotoksinleri de sorumludur. Ektima tipi lezyonlar P. aeruginosa dışında Aeromonas hydrophila enfeksiyonlarında da görülebilir. Değişik deri lezyonları E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia ve Bacterioides türleri ile oluşan sepsislerde de görülebilir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik vezikül veya büllü lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyal deri lezyonları görülebilir. Sepsis ve DİK, hastalarda, el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar giden, akrosiyanoza yol açabilir. Bu lezyonlar simetrik, periferik gangren olarak da isimlendirilmekte ve gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise nadiren gözlenir (63,64,65).

2.7. TANI ve AYIRICI TANI

Hastalardan dikkatli hikaye alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, özellikle sepsise zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların ve predispozan faktörlerin belirlenmesi sepsisin erken tanısını koydurur. Seyahat hikayesi, herhangi bir çevresel enfeksiyon kaynağı ile temas, belli bir enfeksiyon açısından ipucu verir. SIRS tanı kriterlerinin yanı sıra şuur değişikliği, açıklanamayan hiperbilirubinemi, metabolik asidoz ve trombositopeni sepsis tanısı için ipuçları olabilir. Bunun yanında deri ve mukozalarda yeni gelişen deri lezyonları da tanıda yardımcı olabilir.

İmmünoşüpressif ve nötrojenik hastalarda enflamatuvar cevap zayıftır. Endurasyon, flüktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksüdasyon

gözlenmeyebilir. Hatta klasik üriner sistem enfeksiyonu olmayabilir. Menenjit durumlarında menengial irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer enfeksiyon odağı ve sepsis tanısı oldukça zordur (54,57).

Hastaların fizik bakıları titizlikle yapılmalıdır. Klinik tanı da laboratuvar bulgularıyla desteklemelidir. Sepsisteki klinik evrelere göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir.

Hematolojik bulgular; genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı $12.000/\text{mm}^3$ üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı $50.000-100.000/\text{mm}^3$ kadar çıkabilir. Lökosit sayısı $4000/\text{mm}^3$ altına inerse lökopeniden sözedilir. Bu durum özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği rezervi yeterli olmayan hastalarda karşılaşılr. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon, Dohle cisimleri ve vakuolizasyon görülür. Vakuolizasyon bakteriyeminin önemli işareti kabul edilmektedir. Sepsiste serum demiri azalır. DİK gelişen hastaların laboratuvar tanısında kullanılacak spesifik bir test yoktur. Trombosit sayısında hızlı düşüş veya $100.000/\text{mm}^3$ altında olması, protrombin zamanında ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde artış, koagülasyon inhibitörlerinin (AT-III, Protein-C) plazma seviyelerinin azalmasının gösterilmesi DİK tanısını koydurur. Plazma fibrinojen seviyesi, sepsisin erken döneminde normal sınırlarda olabilir. Çünkü bu protein akut faz reaktanıdır. Ağır sepsislerde hipofibrinojenemi gelişir. DİK gelişen hastaların periferik kan yaymasında eritrositlerde parçalanma ve şistositler görülür (54,56 57,63).

Akciğer grafilerinde, akciğerin enfeksiyona eşlik ettiği durumlarda pnömonik infiltrasyonlar, ARDS gelişen durumlarda bilateral diffüz infiltrasyon saptanır (57). Kan gazları sepsis takibinde önemlidir. Erken dönemde respiratuvar alkaloz daha sonra da metabolik asidoz gelişir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyesi, şok varlığında veya olmadan da artabilir. Şok durumunda azotemi ve oligüri genellikle akut tübuler nekroz sonucu gelişir. İdrar sedimentinde fazla miktarda tübüler epitelyum ve granüler silendirler görülür. Hepatobiliyer sistem tutulumu olmadan da sepsisli hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Özellikle direk bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış görülür (56,57,62).

Sepsisin etiyolojik tanısı kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler ile konur. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalıdır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir

(54,57). Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60' ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (57). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısı koymak zor olabilir. Akut pankreatit, adrenal yetmezliği, vaskülitler, multiple travmalar, yanık, akut DİK nedenleri, multiple akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi gibi SIRS oluşturan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (57,66).

Sepsisin erken tanımlanması, infeksiyon dışı nedenlerle oluşan SIRS'ın ayrılması ve sepsisin prognozunu belirlemede kullanılabilecek belirteçler üzerinde birçok çalışmalar yapılmıştır. Yoğun bakımlarda infeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis ve çoğul organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste, tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi, tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarının iyi bilinmesi, buna bağlı olarak erken dönemde tanınarak tedaviye başlanması yaşamsal önem taşımaktadır (67,68). İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immun yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi vardır.

Bazı özgül laboratuvar testleri, süregiden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır (69). Prokalsitonin (PCT) kullanılan infeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir.

Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (69). PCT, 116 aminoasitten oluşan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (69-72). Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intraselüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (69,73). Ciddi bakteriyel infeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (69,71). İnfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel infeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (71). Pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşılık viral infeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel

infeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur (69). Prokalsitonin TNF- α ve interlökinlerin uyarısı ile enflamasyonun erken dönemlerinde saptanabilir, ancak travma veya SIRS gibi değişik enflamatuvar durumlarda yüksek seyrettiği için sepsisi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (74).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (69).

CRP; TNF- α , IL-1 ve IL-6 uyarısıyla başlıca karaciğerden sentezlenen, bir akut faz proteindir. Uyarımdan ortalama 4-6 saat sonra salgılanması başlar ve pik değerine 36-50 saatte ulaşır. Sepsis tanısında duyarlılığı %68-98.5 arasında, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur (75). CRP değerinin günlük ölçümü hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sepsis tanısı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde önerilmektedir (76).

Hastalardan kan kültürleri ve enfeksiyon odağı şüphelenilen bölgelerden kültürler alınmalıdır. Örnekler doğrudan mikroskopik bakı, gram boyama ile incelenmelidir. Hala hazırda durumu kritik hastada bakteriyel enfeksiyon olup olmadığını gösterecek dolayısı ile antibiyotik başlanıp başlanmayacağını saptayabilecek genel kullanımda bir biyokimyasal parametre yoktur.

2.8. PROGNOZ

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir (52,56). Bu çalışmalarda farklı ölüm oranlarının bildirilmesi çalışma gruplarının heterojen olmasına bağlıdır. Gram negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50, gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 ve anaerob sepsislerde ise ölüm oranı %15-30 dur (54,55,77,78,79,80). Prognozu etkileyen faktörler Tablo.7 de görülmektedir. Yapılan çalışmalarda sepsis evreleri ile ilgili mortalite oranları SIRS ta %6-27, sepsiste %10-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 arasında verilmektedir (81). Etkenlere göre de ölüm oranları farklılık göstermektedir. En yüksek ölüm oranı P. Aeruginosa sepsislerinde bildirilmektedir (82).

Tablo 7. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler

<ul style="list-style-type: none">• Altta yatan hastalık (Nötropeni, Hipogammaglobulinemi, Diabet, Alkolizm, Böbrek yetmezliği, Solunum yetmezliği)• Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri)• Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)• Enfeksiyon kaynağı• Enfeksiyonun geliştiği yer (nozokomiyal)• Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)• Antibiyotik tedavisinin uygunluğu• Tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman• İleri yaş
--

2.9. SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan skorlama sistemleriyle ilgili çalışmalar 1970' lerde başlamıştır. 1983 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde ulusal sağlık enstitüleri tarafından yoğun bakım ile ilgili konuları belirlemek için yapılan konferansta sunulan bildirilerde invaziv monitorizasyon ve tedavi yöntemlerinin yüksek maliyetinin yanı sıra kaynakların kısıtlılığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinden maksimum oranda yararlanmak için bu çalışmaların planlanması ve desteklenmesinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (83). Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (84). Bu amaçla hastaya spesifik günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, kronolojik yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir.

Yoğun bakıma yatışı sırasında pek çok hastanın tanısı belirlenememiş olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı skorlama sistemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmadığından, fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiply Organ Dysfunction Score= MODS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) gibi sistemlerde, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir (85,86,87)

2.9.1. APACHE II Skoru

Yoğun bakım ünitesine akut nedenle yatırılmış bir hastada, sonucu primer olarak belirleyen faktörler: Hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye olan yanıtıdır. Ayrıca kronolojik yaş ve kronik hastalıklar da organ sistemlerinin fonksiyonlarında oluşturdukları değişiklikler nedeni ile hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilmektedirler (88,89).

APACHE II Skoru, fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlar.

APACHE sisteminin amacı hastaları klinik ciddiyetine göre sınıflandırmaktır. Benzer gruplar arasında yapılacak karşılaştırma ile sonuçların değerlendirilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından tanımlanan ilk APACHE sistemi aynı ekip tarafından 1985 yılında basitleştirilerek ve modifiye edilerek günümüzde çok yaygın olarak kullanılan APACHE II sistemi oluşturulmuştur (90).

Bu sistem 12 fizyolojik parametre ile birlikte Akut fizyoloji skoru, yaş, daha önceki sağlık durumu ve Glaskow Koma Skalasını (GKS) değerlendirerek hastalık şiddetinin belirlenmesini sağlar. Fizyolojik parametreler 0-4 arasında puanlanırken, ölçülen GKS değeri 15'ten çıkartılarak elde edilen rakam skorlamada kullanılmaktadır. Sistemde yer

alan 12 fizyolojik parametre için hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünden sonraki ilk 24 saat içerisinde kaydedilen en kötü değerleri kullanılmaktadır (91).

En yüksek skor teorik olarak 71 olmakla birlikte, 50'nin üzerinde pek görülmemektedir. Aşağıda görüldüğü gibi toplam skor ile mortalite arasında paralellik vardır (92).

2.9.1.a. Toplam skor :Mortalite

10: % 10

20: % 20

30: % 40

35: % 75

40: % 90

APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumudur (91).

2.9.1.b. Total Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. (Tablo 8)

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor

Parametreler	+4	-3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal Ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama arterial basınç(OAB) (mmHg)	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-60	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenizasyon a-) Fio2>0.5 ise A-a DO2 mmHg	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b-) Fio2<0.5 ise PaO2 mmHg	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K+ (mEq/L)	>7	6-6.69	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na+ (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	-	111-119	<110
Kreatinin (mg/100ml) (ABY varsa X2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit(%)	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit (mm3/1000)	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO3*	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

2.9.1.c. Yaş Skoru

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş. 45-54 yaş. 55-64 yaş. 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve her birine puan verilir (Tablo 9).

Tablo 9. APACHE II Yaş Skoru

YAŞ	PUAN
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

2.9.1.d. Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

- a. Nonopere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği bulunan acil postoperatif hastalara 5 puan verilir.
- b. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği bulunan elektif postoperatif hastalara 2 puan verilir.

Organ yetmezliği (hepatik, kardiyovasküler, renal, pulmoner) veya immün supresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliğinin karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer Yetmezliği

Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da kesinleşmiş pulmoner hipertansiyon.

Kardiyovasküler Yetmezlik

Evre IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum Yetersizliği

Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı (KOAHA) ya da Őiddetli hareket kısıtlanmasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, Őiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek Yetmezliği

Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyalize giren hastalar.

İmmün Yetersizlikli Hasta

Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmünespresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid Kullanımı) Lenfoma, AIDS (91).

2.9.2. SOFA Skoru

Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi- 1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score):Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliőtirilmiőtir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, ‘ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi’ olarak yeniden adlandırılmıőtir. Altı organ sistemi solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagölasyon ve karaciğer (93). Altı organ sistemi 0-4 arasında puanlanır (Tablo 10). Skor son 24 saat içinde en kötü değere göre verilir. Ölçülemeyen değer varsa en yakın ölçüme göre puan verilir. Toplam skor en fazla 24 olur. Kardiyovasküler sistemdeki yetersizlik adrenerjik ajan gereksinimine ve doza göre puanlanmıőtir. SOFA skoru 3 puan olduğuında sistem için organ yetersizliği olarak tanımlanır (87).

Tablo 10. SOFA Skorlama Sistemi

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	≤400;MVvar/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV var	<100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi birdozda Dobutamin*	Dopamin> 5 veya adrenalin ≤ 0.1 veya noradrenalin≤ 0.1*	Dopamin>15 veya adrenalin >0.1 veya Noradrenalin >0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	<20
Böbrek Kreatinin mg/dLveya idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 idrar debisi ≤500mL/gün	>5 İdrar debisi <200mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

*Adrenerjik ilaçlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz: mikrogram/kg/dk)

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi ve destek tedavisi oluşturur. Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Kültürlerin alınması ardından destek tedavisi ve olası mikrobiyal ajana yönelik ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, kültür-antibiyoqram sonuçlarında pozitiflik saptanması halinde gerekli ise antibiyoterapinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir (94).

Seçilen antibiyotik, bakterisit etkili olmalı ve damar yolundan verilmelidir. İkili antibiyotik tedavisinin tekli tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir.

Bir betalaktam antibiyotik ile bir aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisi için tercih edilen kombinasyondur. Yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotikler; karbapenemler (imipenem, meropenem), betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, tazobaktam-piperasilin), bazı kinolanlar (siprofloksasin, levofloksasin) tek kullanılabilir. Bu antibiyotikler özellikle nozokomiyal sepsislerde önerilmektedir. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiklere göre yeniden düzenlenir (95). Metisilin direçli S. aureus

(MRSA) ve Metisilin direçli kogülaz negatif stafilokok (MRKNS) sepsislerinde tedavi seçeneklerini glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), linezolid ve kinopristin/dalfopristin oluşturur (57,96). Dirençli S. Epidermidis enfeksiyonlarda tedaviye rifampisin de eklenebilir (95). Enterokok bakteriyemilerinde penisilin veya ampisilin ile beraber bir aminoglikozid kombine verilmelidir. Penisiline dirençli veya alerjisi olanlarda vankomisin kullanılır. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarında; linezolid, kinopristin/dalfopristin kullanılmalıdır (57,97,98). Anaerop sepsislerde en sık izole edilen bakteri, Bacteroides fragilistir. Primer enfeksiyon odağı genellikle gastrointestinal kanal, genital kanal ve solunum sistemidir (99). Beta laktam antibiyotiklerin, betalaktamaz inhibitörleri ile kombinasyonu (ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam gibi) anaerop enfeksiyonlarda kullanım kolaylığı getirmiştir. İntra-abdominal veya intra-pelvik kaynaklı sepsisler, genellikle anaerop ve aerop bakterilerin beraber sorumlu oldukları polimikrobiyal sepsislerdir. Bu tür enfeksiyonlarda bir aminoglikozid ile beraber klindamisin veya bir aminoglikozid, benzilpenisilin ve bir nitroimidazol kombinasyonu verilebilir. Aerop ve anaeroplara etkili ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, sefoksitin, imipenem-silastatin antibiyotiklerden biri de tek başına verilebilir (57,100,101).

Fungal mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların insidansı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Kandidemi tedavisinde eğer direnç düşünülüyorsa, ilk olarak flukonazol tercih edilmelidir. Dirençli kandida enfeksiyonlarında vorikonazol, kaspofungin veya amfoterisin-B tedavide kullanılmalıdır. Kandida dışı mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin-B tedavide kullanılır (57).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi vermek mümkün değildir. Genellikle 7- 10 günlük bir antimikrobiyal tedavi yeterli olmaktadır. Tedaviyi kesmek için hastanın ateşinin düşmesi, lökosit sayısının normal sınırlara inmesi, semptomların düzelmesi, bakterinin eradike edilmesi gibi kriterler göz önünde bulundurulur (57,102). Stafilokok sepsislerinin tedavi süresi konusunda kesin görüş birliği yoktur. Organ tutulumu ve apse oluşumu gözlenen vakalarda, tedavi süresi üç haftadan fazla olmalıdır. Organ tutulumu ve apse gözlenmeyen vakalarda ise 10-14 gün olmalıdır. (57,96,102,103).

Sistemlere göre ampirik antibiyotik önerileri tablo 11' de verilmiştir (16,46,104).

Tablo 11. Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Şüphelenilen Enfeksiyon Bölgesi	Antibiyotik Rejimi
Pnömoni	
Toplum kökenli	İkinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin + Makrolid
Hastane kökenli	Anti psödomonal betalaktam / Karbapenem + Aminoglikozid
Üriner Sistem	
Toplum kökenli	Sulbaktam-ampisilin / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam + Aminoglikozid
Deri ve yumuşak doku	
Toplum kökenli	Penisilin G + Antistafilokokkal betalaktam
Hastane kökenli	Antipsödomonal betalaktam / üçüncü kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
İntra-abdominal ve bilier sistem	
Toplum kökenli	Metronidazol/klindamisin + Kinolon / üçüncü kuşak sefalosporin
Hastane kökenli	Karbapenem + Antifungal ?
Nötropenik	Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid

Apsesi olan ya da içi boş organlarda obstrüksiyon neticesinde oluşan enfeksiyonuolan hastalarda uygun olan girişimsel müdahaleler yapılmalı, hastane kökenli sepsislerde tüm damar içi kateterler ve üriner kateterler değiştirilmelidir.

Odağı belirlenemeyen toplum kökenli hastalarda muhtemel odak akciğerler ya da üriner sistemdir. Yine de enfeksiyon odağı aşıkar olmayan hastalarda endokardit, septik artrit, osteomyelit, karın içi sebepler araştırılmalıdır.

2.10.2. Destek Tedavisi

Septik şokun ana özelliği azalmış periferik direnç ve buna ikincil dağılımsal bozukluklardır. Erken dönemde venodilatasyon ve mikrovasküler yapılardan sıvı kaçağı sonucu oluşan volüm kaybı ve kardiyak n yk azalması yeterli sıvı tedavisi ile geri dönüştürülebilmektedir. Mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için hastalara tanı konur konmaz uygun antibiyotik tedavisi ile beraber uygun sıvı tedavisi de başlanmalıdır. Uygun sıvı tedavisi için hedefler (105);

- Ortalama arter basıncı > 65 mmHg
- İdrar ıkışı >0.5 ml/kg/saat
- Santral venöz basıncı (CVP) : 8–12 mmHg
- Santral venöz O2 satürasyonu: (ScVO2) > %70

Ağır sepsis, septik şok tablosunda olan hastalara hem sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi için hem de vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Hastalara verilecek sıvının kesin miktarı yoktur. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz basıncı takip edilmelidir. Akciğer ödemi bir basıncı problemdir ve pulmoner yatakta hidrostatik basıncı > 18 mmHg olduktan sonra başlar.

Kolloid sıvılar ve kristaloidler arasında birbirlerine üstünlük yoktur (106). Hücre dışı bölgelerde dağılım açısından farkları olduğu için aynı etkiyi sağlamak için kolloid sıvıya oranla yaklaşık 3 kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gereklidir. Kristaloidler damar içi yaktan doku arasına dağıldığı için daha çok ödeme yol açabilirler. Albümin de kristaloidler kadar güvenlidir, fakat maliyetlidir.

Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilebilir. Hastalarda hematokrit değerinin %30-35' den (Hb 8-10 mg/dL) daha aşağı olmaması arzu edilir. Taze donmuş plazma laboratuvar anormallikleri olan hastalarda aktif kanama veya cerrahi veya

invaziv girişim öncesi kullanım ve varfarinin etkisinin hızla çevrilmesi gereken durumlarda önerilmektedir. Trombosit transfüzyonu eğer trombosit sayısı $\leq 5.000/\text{mm}^3$ ise kanama olmasa da, kanama riski olan durumlarda trombosit sayısı $5.000-30.000 / \text{mm}^3$ ise ve cerrahi veya invaziv girişimlerde $\geq 50.000 \text{ mm}^3$ düzeyini sağlamak için önerilir. DİK' in laboratuvar bulgusu olan hastalarda heparin tedavisine hemen başlanır. DİK' e bağlı kanama gelişen hastalarda ise heparin verilmez, yerine koyma tedavisi yapılır. Bu amaçla taze kan, trombosit süspansiyonu, taze plazma, kreosipitat verilebilir (57,107).

Eğer hedef ScVO₂ değeri sağlanamıyor ise hastalara dobutamin infüzyonu başlanmalıdır. Verilen sıvı tedavisine rağmen hedef basınçlar sağlanamıyorsa damar büzücü tedaviler başlanmalıdır, tedavi seçenekleri olan dopamin ve norepinefrinin birbirlerine gösterilmiş üstünlüğü yoktur. Norepinefrinin inotropik ve kronotropik etkisi dopamine kıyasla daha azdır ancak ilk tercih edilecek damar büzücü ilaç dopamindir (105). Renal dozda dopamin tedavisinin yeri yoktur. Katekolaminlere dirençli septik şokta hipotansiyon sürekli düşük doz arjinin vazopressin (AVP) infüzyonu (0.01- 0.04 Ünite/dk) ile düzeltilebilir. Kalp yetmezliği gelişen vakalarda dijital verilebilir. Diüretikler septik şokun oligürik ve anürik döneminde kullanılabilir.

Miks venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) doku oksijenizasyonunu ve sistemik perfüzyonu gösterir ve %70 in üzerinde tutulmalıdır. Hastalara verilen sıvı, inotrop, damar büzücü tedavilere rağmen ScVO₂ hedefi tutturulamıyorsa hastalar mekanik ventilatöre bağlanıp sedatize edilerek oksijen sunumu ve tüketimi optimuma getirilmelidir.

2.10.3. Steroid Tedavisi

Stres durumunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın sitokinler, hipotansiyon, doku zedelenmesi gibi etkenlerle uyarılmasıyla kortikotropin ve dolayısıyla kortizol salınımı artmaktadır. Stres durumunda normal adrenal cevabın kortizol seviyesini 18-20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ' nin üzerine çıkartması beklenmektedir. Sepsisli hastalarda herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol seviyesinin 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ' nin altında veya serum kortizol seviyesi 10-34 $\mu\text{g}/\text{dl}$ arasında olup da kortikotropin uyarı testine 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ' nin altında yanıt olması hastalarda adrenal yetmezliğin olduğunu desteklemektedir. Kanıtlanmış veya şüpheli adrenal yetmezlikli ağır sepsis/septik şoktaki hastalara 50 mg hidrokortizonun her altı saatte bir (300 mg/gün) damardan, yedi gün süre ile verilmesi önerilmektedir (108).

2.10.4. Yoğun İnsülin Tedavisi

Ciddi hastalık halinde diyabet olmasa dahi insülin direncine ve insülin karşıtı hormonların artışına bağlı hiperglisemi görülmektedir. Hipergliseminin bakteri fagositozu üzerinde olumsuz etkileri, insülinin de anti-apoptotik etkileri gibi immün sistem üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Kan şekerinin 80-110 mg/dl arasında tutulmasının mortaliteyi %34 oranında azalttığı aynı zamanda bakteriyemi insidansını, akut böbrek yetmezliği gelişimini ve polinöropati görülme sıklığını azalttığı belirtilmektedir (109). 2008 de yayınlanan sepsis kılavuzunda hedef kan şekeri 150 mg/dl altı olarak belirlenmiştir (105).

2.10.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi

Trombin oluşumunu kontrol eden ana sistem ve enflamatuvar yanıtı sınırlandıran sistem APC üzerinde kesişmektedir. APC Faktör Va ve VIIa' yı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek aPTT' yi uzatır, plazminojen aktivatör inhibitörü 1' i (PAI 1) ve trombin aktive fibrinoliz inhibitörü' nü (TAFI) inhibe ederek fibrinolitik sistemi etkiler. Bunun yanında endotelde bulunan protein C reseptörlerine bağlanarak nükleer- $\kappa\beta$ ' yı inhibe ederek sitokin salınımını engeller. Prowess çalışmasında drotrecogin alfa (rekombinant aktive protein C) tedavisinin mortaliteyi %30.8' den %24.7'ye düşürdüğü saptanmıştır (110).

Aktive protein C kullanımı, bir veya daha fazla organ yetmezliği olan ve/veya APACHE II skoru 25 in üzerinde olan ağır sepsis hastalarına önerilmektedir. Aktive protein C nin ağır sepsisteki hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir En önemli yan etkisi kanama olan bu ilaç ağır karaciğer hastalığı, trombosit sayısı $<30.000/mm^3$, INR >3 , yakın zamanda kanama (hemorajik inme dahil), bilinen kanama diyatezi veya yakın zamanda cerrahi öyküsünde kullanılmamalıdır. Menenjitli hastalarda intrakraniyal hemoraji riski yüksek olduğu için kullanımı önerilmemektedir (111).

2.10.6. Organ Yetmezlik Tedavisi

Sepsis tanısı ile izlenen hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliğinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliğinde (ABY) böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı %58-70 arasındadır. Konvansiyonel diyaliz ile düşük akımlı kesintisiz diyaliz tedavilerinin mortaliteye etki açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur (112).

İlerleyici hipoksemi, hiperkapni veya solunum kaslarında zaafiyet durumlarında hastalara mekanik ventilatör desteği sağlanmalıdır. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalara sedoanaljezik ilaçlar uygulanarak etkin sedoanaljezi sağlanmalıdır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalara stres ülseri gelişimi açısından risk altında olduklarından ülser profilaksisi verilmelidir. Aktif kanaması ve koagülopatisi olmayan tüm ağır sepsis ve septik şoklu hastalara derin ven trombozu oluşumunu önleyici tedaviler (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin) verilmeli, kompresyon çorapları giydirilmelidir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Yeri ve Süresi

1 Ekim 2012 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Kritik Bakım Ünitesinde yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Tipi

Çalışma olgu kontrol tipinde prospektif olarak planlanmıştır.

3.3 Araştırma Grubu

Sepsis şüphesi ile yatırılan 18 yaş ve üstü, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve aydınlatılmış onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Acil tıp kliniğinde takip edilip dışlanma kriterlerine sahip olmayan ve takibinde sepsis gelişmeyen hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya 136 çalışma grubunda, 112 kontrol grubunda yer almak üzere toplam 248 hasta dahil edilmiştir.

Yoğun bakım ünitemizde sepsis tanısı ACCP ve SCCM uzlaşısı konferansında belirtilen kriterler ışığında konulmaktadır.

ACCP/SCCM konsensus konferans tanımları

Enfeksiyon; mikroorganizmaların normalde steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen enflamatuvar bir cevaptır.

Bakteriyemi; canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Tanısı kan kültüründe üreme ile konur.

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS); aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması
2. Kalp atım hızının >90 /dk olması
3. Solunum hızının >20 /dk veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg olması
4. Lökosit sayısının $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000 /\text{mm}^3$ veya periferik yaymada $>\%10$ bant formunun bulunması

Sepsis; enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

Ciddi Sepsis; sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon ve hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oliguri ve mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

Sepsise bağlı hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya başka bir neden olmaksızın bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesidir.

Septik şok; sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oliguri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

Sepsis tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen hastaların tanı anı, yoğun bakıma katılış günleri olarak kabul edilmiştir.

İmmün yetmezliği, karaciğer ve böbrek yetmezliği, multiorgan yetmezliği, malignitesi olan hastalar ve organ transplantasyonu yapılan, Günde 1 mg/kg üzerinde kortikosteroid kullanan, 2 hafta içinde kan transfüzyonu uygulanan, başka bir sağlık kuruluşunda bir günden fazla yatarak tedavi gören, trombositopeniye neden olan ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Veri Toplama

Tanı sırasında ve yoğun bakıma kabulünden sonraki ilk 24 saat içindeki APACHE II, SOFA skorları, eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (N/L), trombosit (Plt), laktat değerleri ile bu parametrelerin tanı anından itibaren 3 günlük ortalama değerleri ve hastaların mortalite durumları ile demografik verileri kayıt altına alınmıştır.

3.5. Klinik Değerlendirme

Hastalar düzenli aralıklarla ziyaret yapılarak klinik açıdan değerlendirilmiştir. Hastaların klinik olarak takibinde SOFA ve APACHE II skorlama sistemi (Tablo 8,9,10) kullanılmıştır.

3.6. Laboratuvar İncelemeleri

Rutin kan incelemeleri: Hastaların tanısı ve takibinde gerekli olan (SIRS kriterleri ve SOFA skoru) rutin biyokimyasal incelemeler ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri Abbott Architect C1600 marka rutin otoanalizör cihazında orijinal Abbott kitleri kullanılarak (Orjin; Almanya) spektrofotometrik-kalorimetrik metodlar ile analiz edilmiştir. Kan örnekleri düz-jelli biyokimya tüplerine alınarak 4000 devirde (rpm), beş dakika süreyle santrifüj edildikten sonra elde edilen serum kısmından analizler gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımı için; K-Edtalı tüplere alınan kanlar Mindray BC-6800 marka cihazda (Germany), patentli reaktiflerle reaksiyona girdikten sonra iki açıdan gelen lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanılarak ("SF Cube" yöntemiyle) 3 boyutlu olarak incelemeye alınmıştır. Koagülasyon testleri ; Na-Sitratlı tüplere 1/9 oranında alınan kanlar 3000 devirde (rpm) altı dakika süreyle santrifüj edildikten sonra Diagnostica Stago, Inc. STA-R Evolution Expert Series marka cihazda (France), fotometrik yöntemlerle çalışılmıştır. Kan gazı analizleri Radio-mater ABL 700 marka cihazla (Orjin; Danimarka/Kopenhag) heparinli enjektörlere alınan kanlardan İSE (iyon selektif elektrot) yöntemiyle çalışılmıştır.

Mikrobiyolojik incelemeler: Kan kültür şişeleri mikrobiyoloji laboratuvarında BacTAlert 3D otomatize kan kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden % 5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen blue besiyerlerine ekimler yapılmış, üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemlerin yanında Vitec-2 tam otomatize identifikasyon cihazında identifiye edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre yapılmış ve CLSI kriterlerine göre yorumlanmıştır.

3.7. İstatistik

Araştırmanın analizleri SPSS 21.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile nominal değişkenler ise yüzde değerlerle tanımlanmıştır.

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar arasında mortalite gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olup olmadığını ortaya koymak için Ki Kare Analizi uygulandı. p değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sürekli sayısal değişkenlerin; birbirinden bağımsız gruplar (kontrol-çalışma v.b.) arasında karşılaştırılmasında, Students-t testi kullanıldı. Takip edilen parametreler açısından p değerinin < 0,001 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda takip edilen parametreler açısından sepsisi olmayan, sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar arasında farklılık olup-olmadığını ortaya koymak için bağımsız gruplarda çoklu karşılaştırmalar için ANOVA testi kullanıldı. Daha sonrasında her bir parametre için hangi gruplar arasında farklılık olduğunu ortaya koymak için; Tukey-B posthoc testi kullanılmıştır.

Sepsis, ciddi sepsis, septik şok ayırıcı tanısında anlamlı çıkan N/L oranı, PLT ve laktat değerlerinin duyarlılık ve özgüllükleri ROC Analizi yapılarak hesaplanmıştır.

SOFA, APACHE II, N/L oranı, RDW, PLT ve laktat değerlerinin arasındaki ilişki “Spearman korelasyon analizi” ile tespit edildi ve elde edilen korelasyon katsayısı (r), 0.00-0.25 arasında ise çok zayıf, 0.26-0.49 arasında ise zayıf, 0.50-0.69 arasında ise orta, 0.70-0.89 arasında ise yüksek ve 0.90-1.00 arasında ise çok yüksek şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

1 Ekim 2012 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Kritik Bakım Ünitesinde 1616 hasta takip edilmiştir. Bu hastalardan 355'i sepsis tanısı ile takip edilmiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan 136 hasta çalışmamıza dahil edildi. Takibinde sepsis gelişmeyen 112 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Toplamda 248 hasta çalışmaya dahil edildi. 248 hastanın 127' sini erkek (%51,2), 121' ini kadın (%48,8) popülasyon oluşturmaktaydı. Erkeklerin yaş ortalaması 71,69 (21-92), kadınların yaş ortalaması 72,81 (21-89) olarak hesaplandı (Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

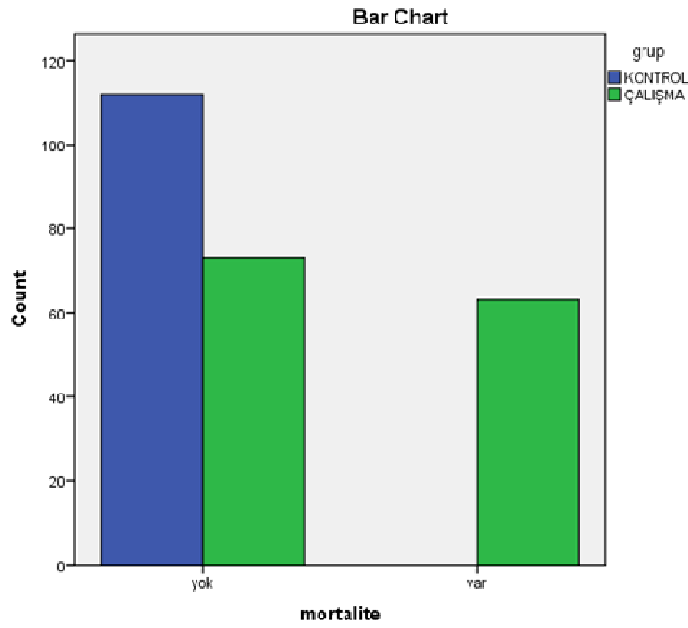
Cinsiyet	Sayı (%)	Yaş Ortalaması	Min / Mak Yaş
K	121(48,8)	72,8	21/89
E	127(51,2)	71,7	20/92

Çalışmaya dahil edilen hastaların 63' ünde (% 25,4) ölüm gerçekleşti (Tablo 13), (Şekil 1).

Tablo 13. Mortalite durumu

Mortalite	Kontrol		Çalışma		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Var	0	% 0,0	63	% 46,3	63	% 25,4
Yok	112	% 100	73	% 53,7	185	% 74,6
Toplam	112	% 100	136	% 100	248	% 100

Şekil 1. Gruplar Arasında Mortalite Dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastaların 112'sinde (ki bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu) sepsis gelişmezken, 46 hasta sepsis tanısı ile, 35 hasta ciddi sepsis tanısı ile, 55 hasta septik şok tanısı ile takip edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Sepsis Durumu

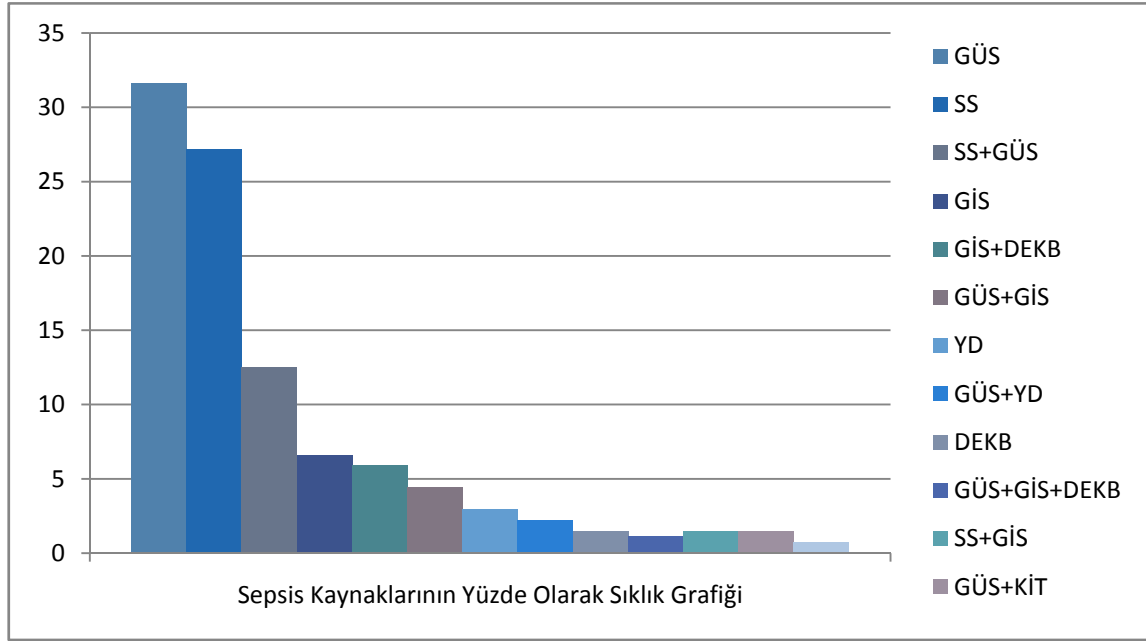
	N (Sayı)	% (Yüzde)
Sepsis Yok	112	45,2
Sepsis	46	18,5
Ciddi Sepsis	35	14,1
Septik Şok	55	22,2
Toplam	248	100

Çalışma grubundaki hastalarda sepsis kaynağı incelendiğinde bir hastada sepsis kaynağı tespit edilemedi, 43 hastada yalnızca genitoüriner sistem, 37 hastada yalnızca solunum sistemi, 17 hastada solunum sistemi ve genitoüriner sistem birlikte sepsis kaynağı olarak tespit edildi.(Tablo 15), (Şekil 2).

Tablo 15. Sepsis Kaynaklarının Sistemlere Göre Dağılımı

	N (Sayı)	% (Yüzde)
GÜS	43	31,6
SS	37	27,2
SS + GÜS	17	12,5
GİS	9	6,6
GÜS + Dekübit Yarası	8	5,9
GÜS + GİS	6	4,4
Yumuşak Doku	4	2,9
GÜS + Yumuşak Doku	3	2,2
Dekübit Yarası	2	1,5
GÜS + GİS + Dekübit Yarası	2	1,5
SS + GİS	2	1,5
GÜS + Kemik İliği Tutulumu	2	1,5
Kaynağı Tespit Edilemeyen	1	0,7
Toplam	136	100

Şekil 2. Sepsis Kaynaklarının Yüzde Olarak Dağılımı



Çalışmamızda incelenen parametrelerin minimum, maksimum ve ortalama değerleri ile standart sapmaları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
SOFA	248	0	16	5,96	3,971
A II	248	3	46	19,40	8,888
RDW	248	9,40	25,60	13,7603	2,84279
N/L	248	0,26	66,83	10,9042	10,15621
PLT	248	54,1	618,0	243,432	115,3752
LAKTAT	248	0,40	13,33	2,5170	2,35075

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar arasında mortalite gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$), (Tablo 17).

Tablo 17. Sepsis, Ciddi Sepsis ve Septik Şoklu Hastaların Mortalite Durumu

Mortalite	Sepsis		Ciddi Sepsis		Septik Şok		Toplam		p değeri
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Var	9	% 19,6	13	% 37,1	41	% 74,5	63	% 25,4	0,000
Yok	37	% 80,4	22	% 62,9	14	% 25,5	185	% 74,6	0,000
Toplam	46	% 100	35	% 100	55	% 100	248	% 100	

Çalışmamızda incelenen parametrelerden SOFA, APACHE II, N/L Oranı, Platelet Değeri ve Laktat değeri açısından kontrol ve çalışma grubundaki hastaların ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol ve Çalışma Grubunda SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

	Kontrol		Çalışma		Sig.	t	p değeri
	Mean	SS	Mean	SS			
SOFA	3,87	2,587	7,68	4,089	0,000	-8,931	< 0,001
A II	14,86	6,701	23,15	8,739	0,028	-8,450	< 0,001
RDW	13,35	3,120	14,09	2,555	0,000	-2,013	0,045
N/L	7,01	7,052	14,10	11,176	0,000	-6,079	< 0,001
PLT	285,61	127,451	208,69	91,145	0,004	5,357	< 0,001
LAKTAT	1,60	1,188	3,26	2,774	0,000	-6,301	< 0,001

Çalışmamızda incelenen parametrelerden SOFA, APACHE II, N/L Oranı, Platelet Değeri ve Laktat değeri açısından mortalite olan ve olmayan grubdaki hastaların ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$), (Tablo 19).

Tablo 19. Mortalite Olan ve Olmayan Hasta Grubunda SOFA Skoru, APACHE II Skoru, RDW, N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerleri

	Mortalite Yok		Mortalite Var		Sig.	t	p değeri
	Mean	SS	Mean	SS			
SOFA	4,55	2,910	10,11	3,772	0,000	-10,678	< 0,001
A II	16,51	6,889	27,90	8,686	0,021	-9,451	< 0,001
RDW	13,50	2,713	14,51	3,092	0,480	-2,477	0,014
N/L	9,41	8,475	15,27	13,104	0,002	-3,320	0,001
PLT	261,89	116,251	189,21	94,442	0,300	4,482	< 0,001
LAKTAT	1,91	1,412	4,29	3,436	0,000	-5,338	< 0,001

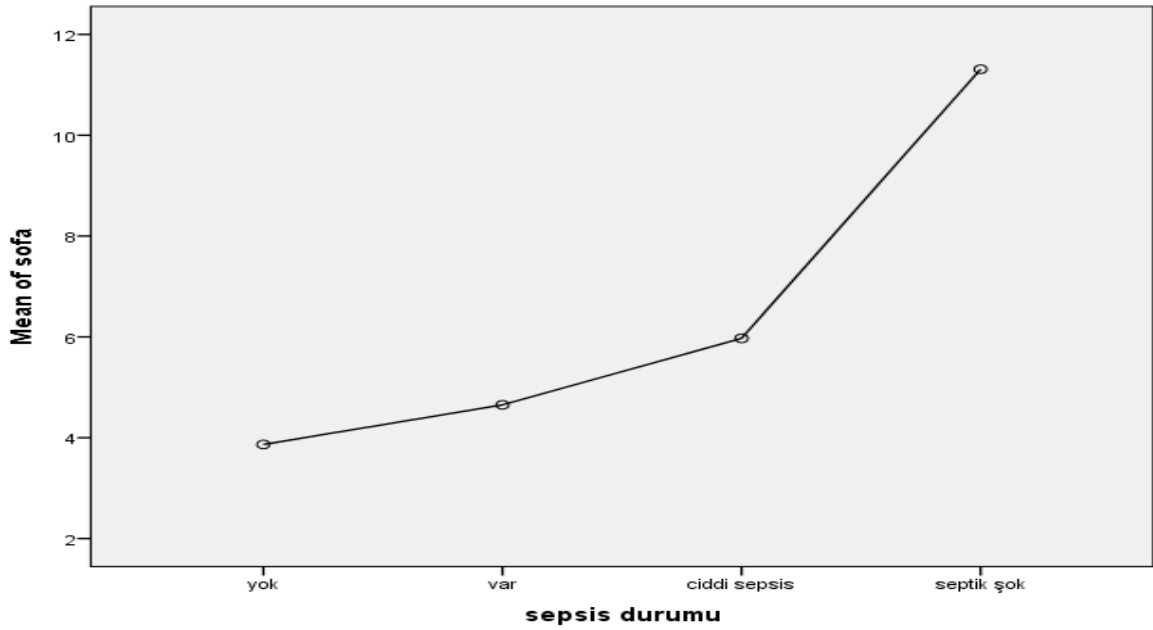
Çalışmamızda incelenen parametreler açısından sepsisi olmayan, sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalar arasında farklılık olup-olmadığını ortaya koymak için bağımsız gruplarda çoklu karşılaştırmalar için kullanılan ANOVA testi kullanıldı. SOFA için p değeri < 0,001, APACHE II için p değeri < 0,001, RDW için p değeri : 0,242, N/L oranı için p değeri < 0,001, PLT için p değeri < 0,001, LAKTAT için p değeri < 0,001 olarak tespit edildi. Daha sonrasında her bir parametre için hangi gruplar arasında farklılık olduğunu ortaya koymak için; Tukey-B posthoc testi kullanılmıştır.

Buna göre SOFA skoru ortalamaları açısından; sepsisi olmayan hastalar ile sepsisli hastalar arasında fark yokken, ciddi sepsisli ve septik şoklu hastalar birbirinin ortalamalarından ve sepsisi olmayan hastalar ile sepsisli hastaların ortalamalarından anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 20), (Şekil 3).

Tablo 20. Gruplar Arasında SOFA Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

		sofa			
sepsis durumu		N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Tukey B ^{a,b}	yok	112	3,87		
	var	46	4,65		
	ciddi sepsis	35		5,97	
	septik şok	55			11,31

Şekil 3. Gruplar Arasında SOFA Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

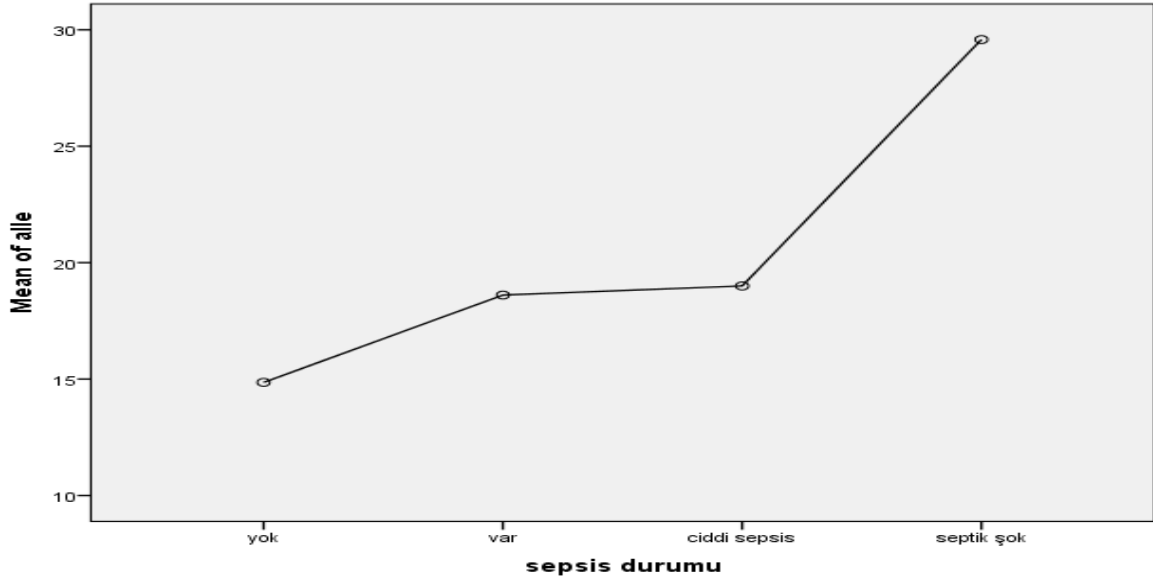


APACHE II ortalamaları açısından; sepsisli ve ciddi sepsisli hastalar arasında fark yokken; sepsisli ve ciddi sepsisli hastaların ortalama değerleri sepsisi olmayan hastaların ortalama değerlerinden; septik şoklu hastaların ortalama değerleri diğer üç grubun ortalama değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 21), (Şekil 4).

Tablo 21. Gruplar Arasında APACHE II Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

sepsis durumu		N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Tukey B ^{a,b}	yok	112	14,86		
	var	46		18,61	
	ciddi sepsis	35		19,00	
	septik şok	55			29,58

Şekil 4. Gruplar Arasında APACHE II Skoru Ortalamalarının Karşılaştırılması

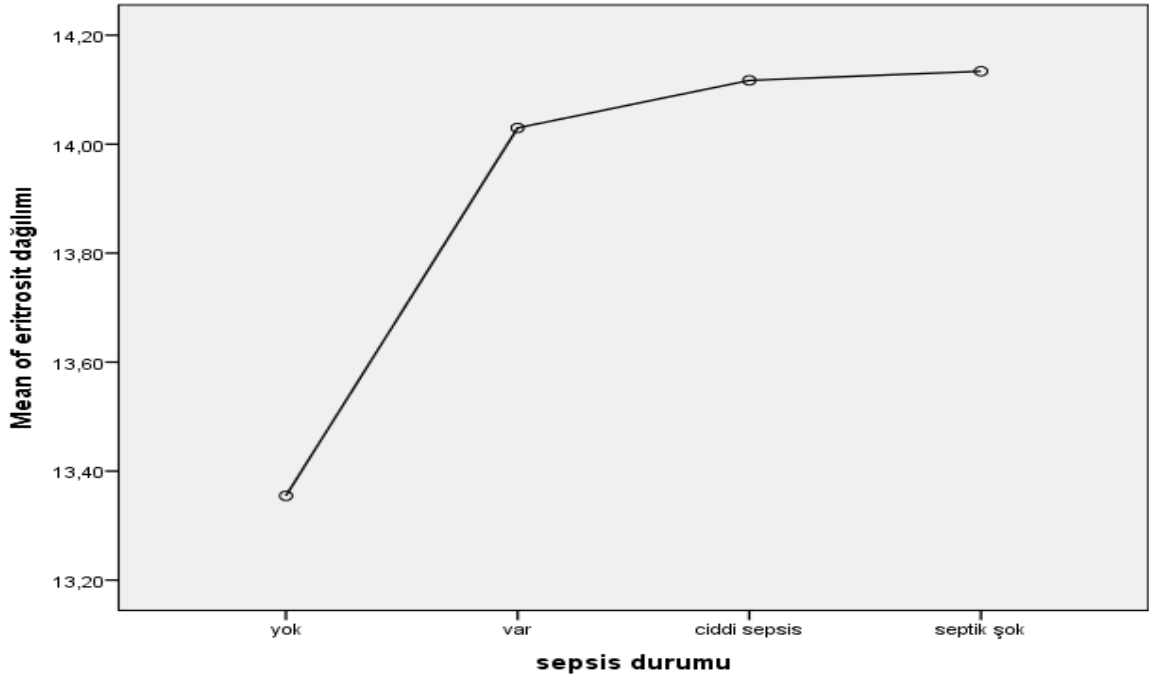


RDW ortalamaları açısından; sepsisi olmayan hastalarla, sepsisli, ciddi sepsisli ve septik şoklu hastaların ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 22), (Şekil 5).

Tablo 22. Gruplar Arasında RDW Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

		eritrosit dağılımı	
sepsis durumu	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	
Tukey B ^{a,b}	yok	112	13,3546
	var	46	14,0298
	ciddi sepsis	35	14,1171
	septik şok	55	14,1338

Şekil 5. Gruplar Arasında RDW Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

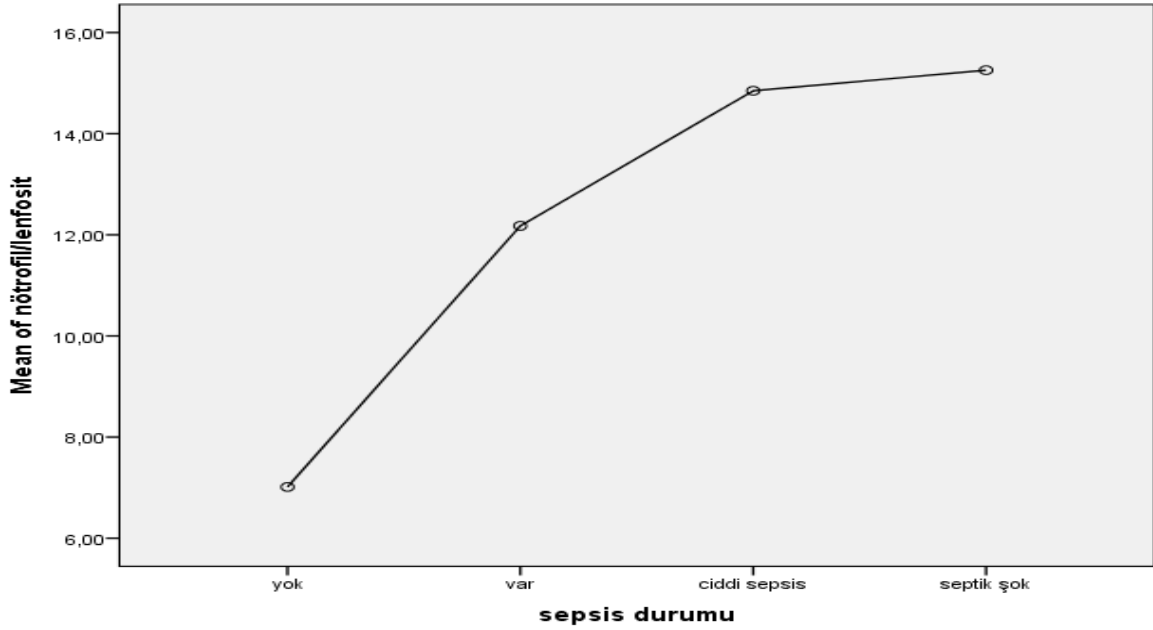


N/L ortalamaları açısından; sepsisli, ciddi sepsisli ve septik şoklu hastaların ortalamaları arasında fark yokken; sepsisi olmayan hastalara göre bu üç hasta grubunun ortalamaları anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 23), (Şekil 6)

Tablo 23. Gruplar Arasında N/L Oranı Ortalamalarının Karşılaştırılması

		nötrofil/lenfosit	
sepsis durumu	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
yok	112	7,0127	
var	46		12,1770
ciddi sepsis	35		14,8477
septik şok	55		15,2549

Şekil 6. Gruplar Arasında N/L Oranı Ortalamalarının Karşılaştırılması

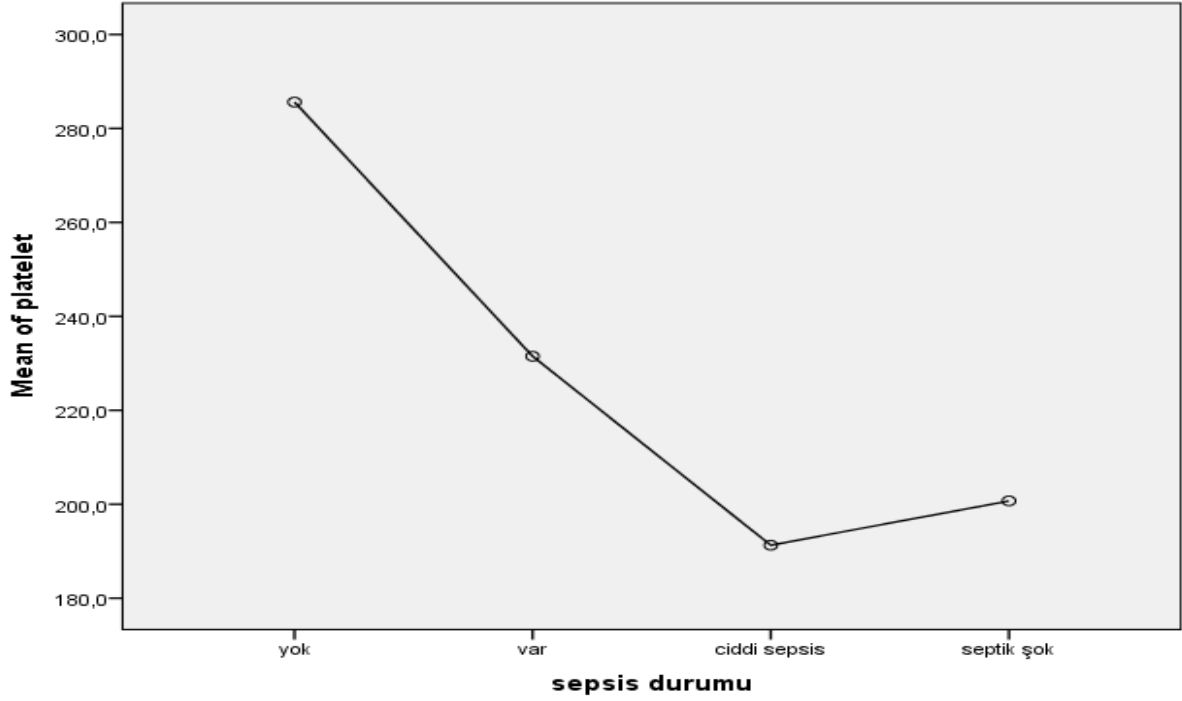


Platelet değeri ortalamaları açısından; sepsisli, ciddi sepsisli ve septik şoklu hastaların ortalamaları arasında fark yokken; sepsisi olmayan hastalara göre bu üç hasta grubunun ortalamaları anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 24), (Şekil 7).

Tablo 24. Gruplar Arasında Platelet Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

		Platelet		
sepsis durumu	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	
Tukey B ^{a,b}	ciddi sepsis	35	191,277	
	septik şok	55	200,704	
	var	46	231,504	
	yok	112		285,612

Şekil 7. Gruplar Arasında Platelet Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

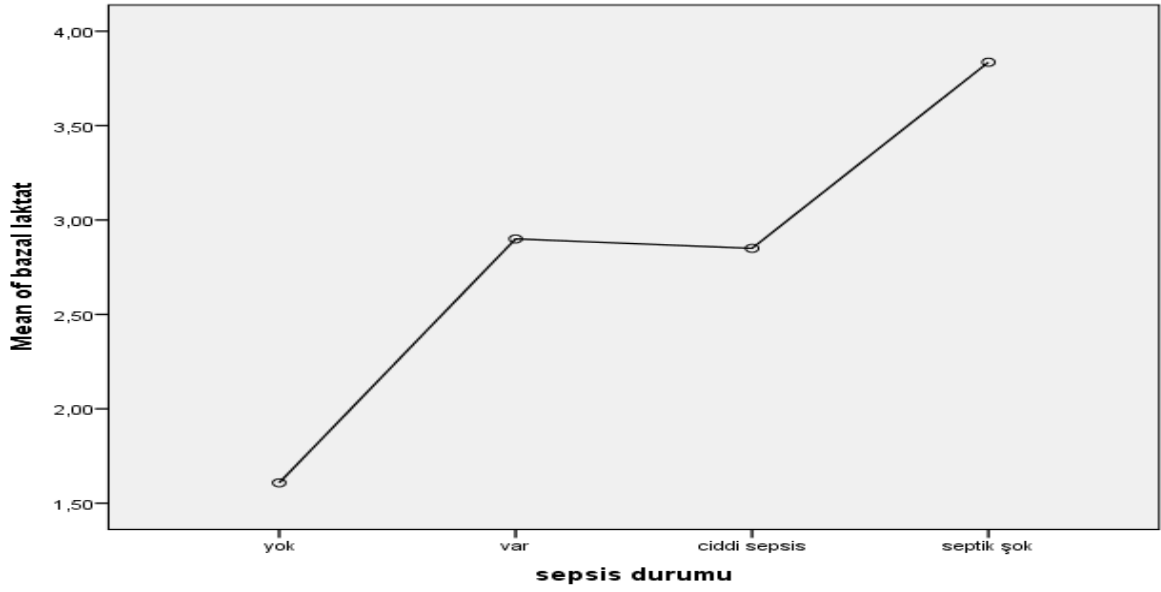


Laktat ortalamaları açısından; sepsisli, ciddi sepsisli ve septik şoklu hastaların ortalamaları arasında fark yokken; sepsisi olmayan hastalara göre bu üç hasta grubunun ortalamaları anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 25), (Şekil 8).

Tablo 25. Gruplar Arasında Laktat Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

		Laktat	
sepsis durumu	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
yok	112	1,6079	
Tukey B ^{a,b}			
ciddi sepsis	35		2,8500
var	46		2,9000
septik şok	55		3,8358

Şekil 8. Gruplar Arasında Laktat Değeri Ortalamalarının Karşılaştırılması

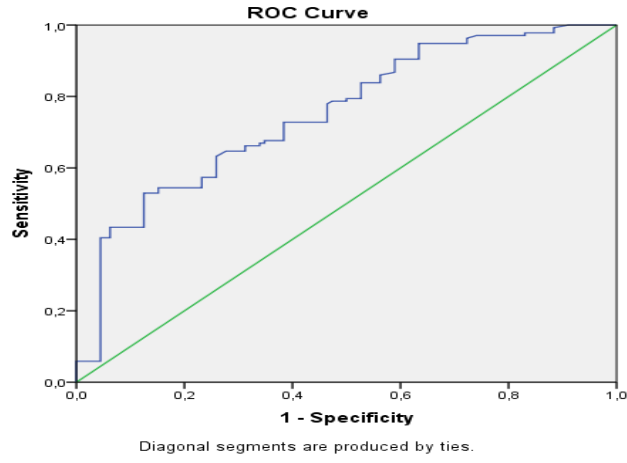


Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilen parametreler olan N/L oranı, platelet ve laktat değerlerinin sepsis tahminindeki geçerliliğini hesaplamak için duyarlılık ve özgüllükleri gösteren ROC eğrisi yapılmıştır (Şekil 9, 10, 11). Bu eğriye göre çıkan kesme değerleri ile bunların duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 26. 'da gösterilmiştir. N/L oranı için kesme değeri 10,73, duyarlılık % 52, özgüllük % 87, eğri altında kalan alan 0,751, p değeri <0,001 olarak bulundu. Platelet için kesme değeri 276,5, duyarlılık % 81, özgüllük % 51, eğri altında kalan alan 0,688, p değeri <0,001 olarak bulundu. Laktat için kesme değeri 2,34, duyarlılık % 47, özgüllük % 89, eğri altında kalan alan 0,724, p değeri <0,001 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre hastalarda sepsis tahmini açısından en değerli veri N/L oranı olarak karşımıza çıkmaktadır.

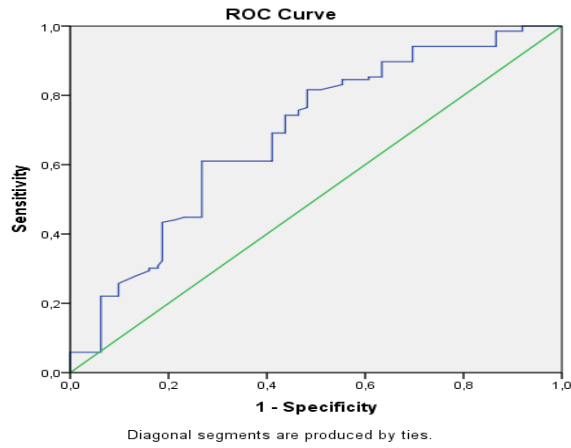
Tablo 26. N/L Oranı, Platelet ve Laktat Değerinin Sepsis Tahminindeki Geçerliliklerine İlişkin Kesme Değerleri İle Duyarlılık Ve Özgüllük Oranları

Parametreler	Kesme değeri	EAK	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
N/L	10,73	0,751	% 52	% 87	<0,001
PLATELET	276,5	0,688	% 81	% 51	<0,001
LAKTAT	2,34	0,724	% 47	% 89	<0,001

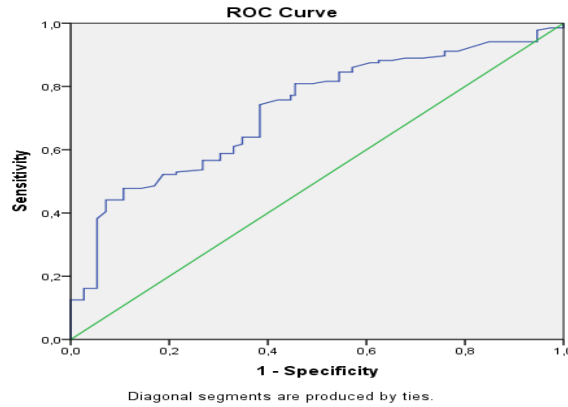
Şekil 9. N/L oranı için ROC Eğrisi



Şekil 10. Platelet için ROC Eğrisi



Şekil 11 . Laktat için ROC Eğrisi



SOFA skorları ile APACHE II skorları arasında kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0,845$; $p<0,001$); N/L oranı arasında zayıf pozitif korelasyon ($r=0,22$; $p<0,001$) tespit edilmiştir. Fakat SOFA skorları ile RDW arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,145$; $p=0,022$).

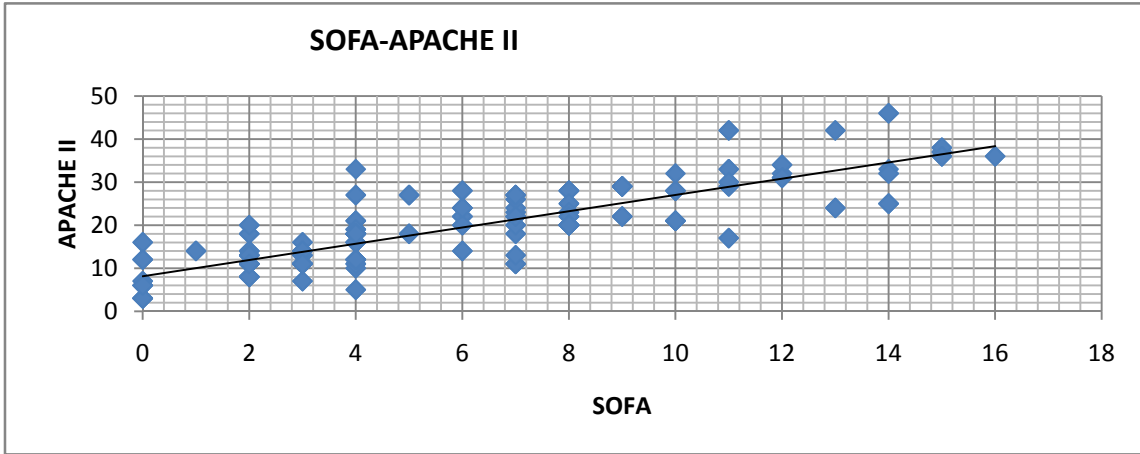
APACHE II skorları ile N/L oranı arasında ($r=0,195$; $p=0,002$).; RDW arasında ($r=0,134$; $p=0,035$) korelasyon tespit edilmemiştir.

RDW ile N/L oranı arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=-0,044$; $p=0,489$).

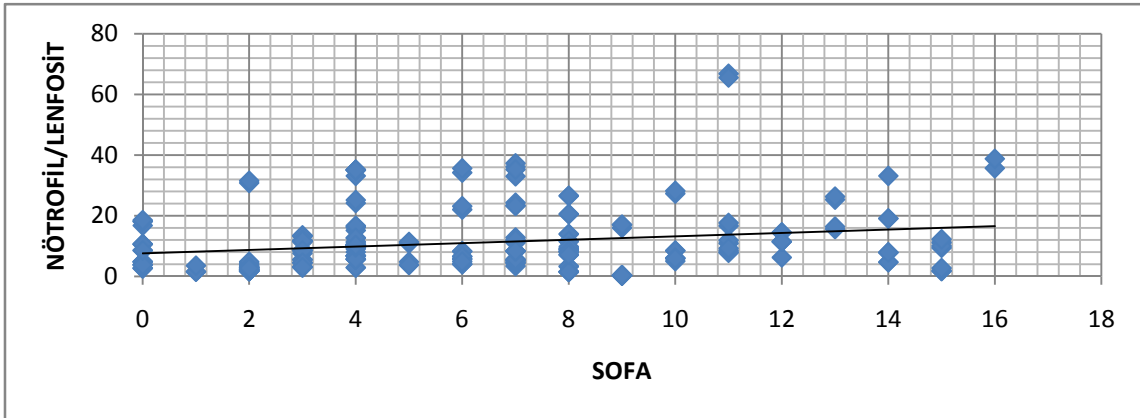
Platelet ile SOFA skorları arasında zayıf negatif korelasyon ($r=-0,368$; $p<0,001$); APACHE II skorları arasında zayıf negatif korelasyon ($r=-0,260$; $p<0,001$); nötrofil/lenfosit oranları arasında zayıf negatif korelasyon ($r=-0,279$; $p<0,001$) tespit edilmiştir. Fakat Platelet ile RDW arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,115$; $p=0,072$).

Laktat ile SOFA skorları arasında zayıf pozitif korelasyon ($r=0,407$; $p<0,001$); APACHE II skorları arasında zayıf pozitif korelasyon ($r=0,423$; $p<0,001$) tespit edilmiştir. Fakat Laktat ile RDW arasında ($r=0,104$; $p=0,104$); nötrofil/lenfosit oranları arasında ($r=0,031$; $p=0,628$); platelet arasında ($r=-0,197$; $p=0,002$) korelasyon tespit edilmemiştir.

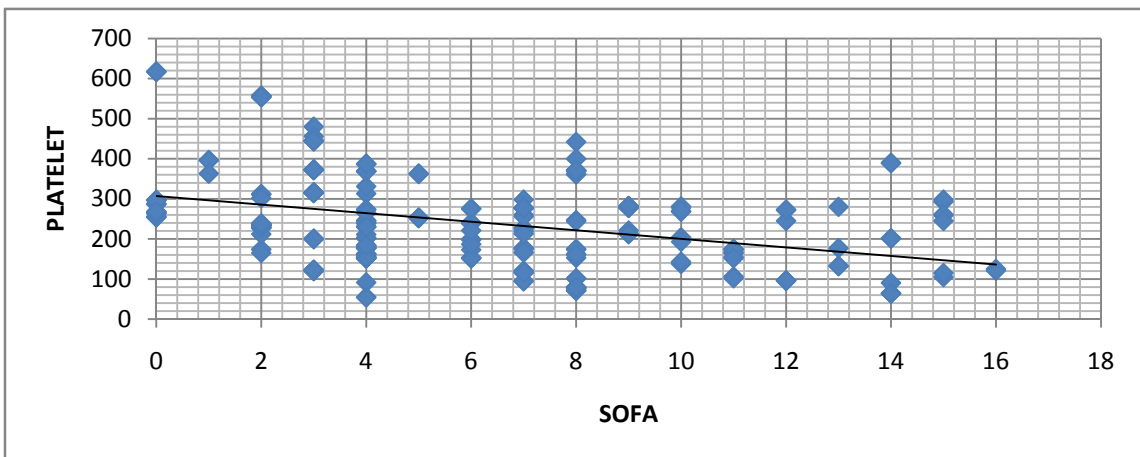
Şekil 12. SOFA-APACHE II Korelasyon Grafiği



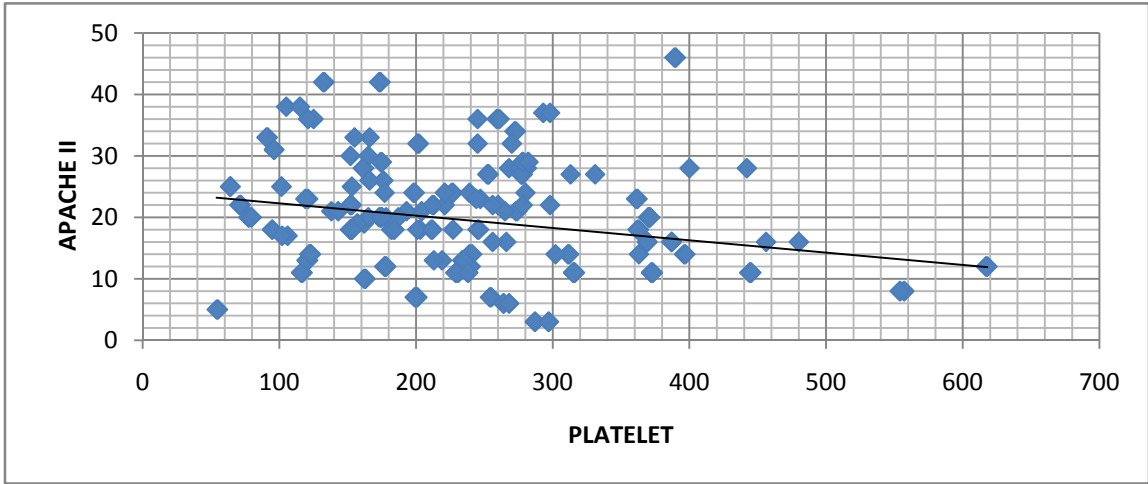
Şekil 13. SOFA-N/L Oranı Korelasyon Grafiği



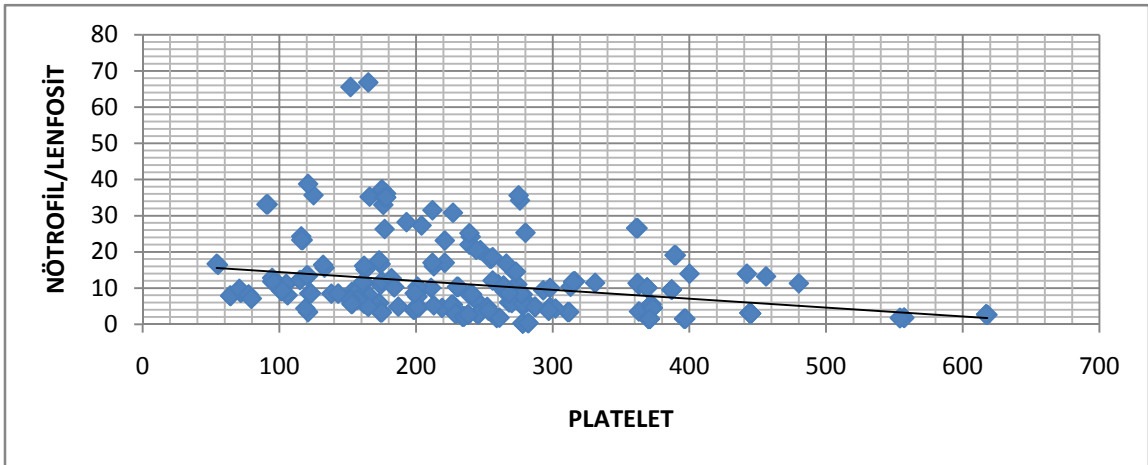
Şekil 14. SOFA-Platelet Korelasyon Grafiği



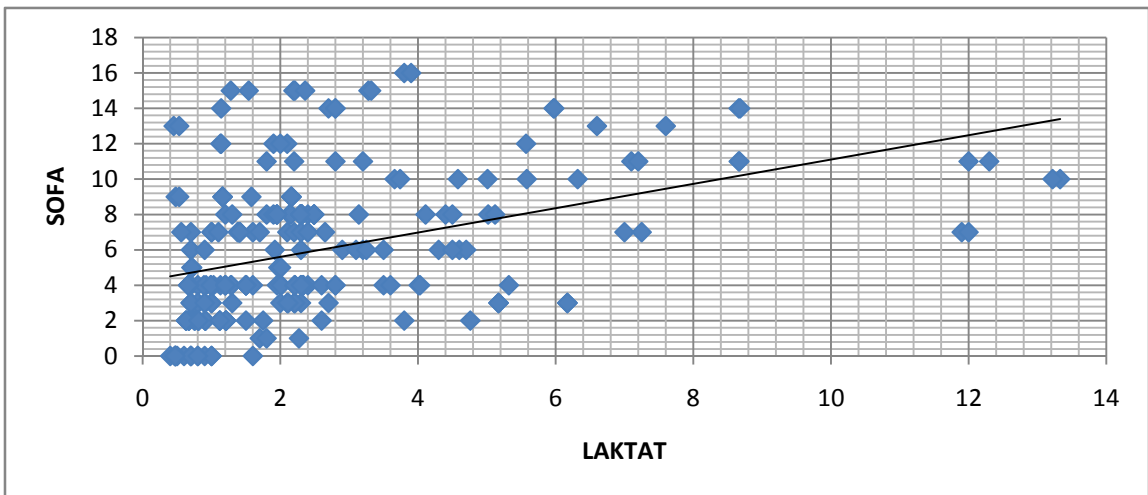
Şekil 15. Platelet-APACHE II Korelasyon Grafiği



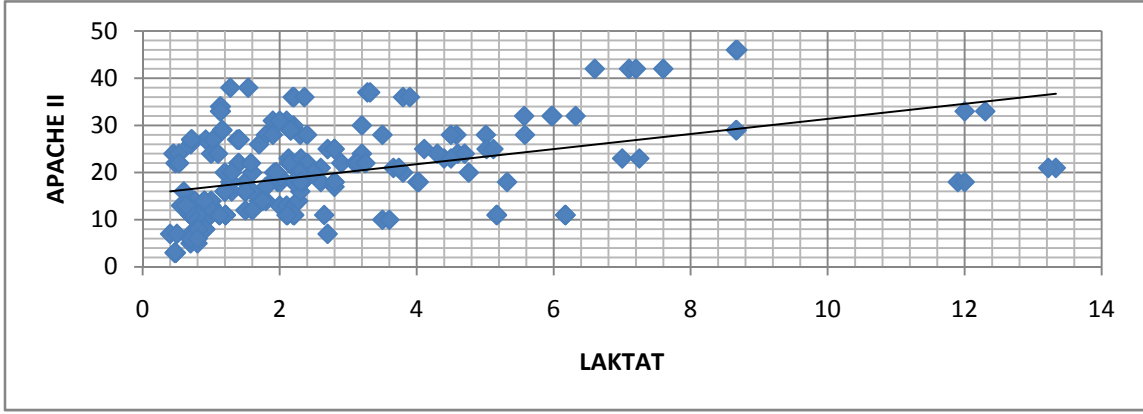
Şekil 16. Platelet-N/L Oranı Korelasyon Grafiği



Şekil 17. Laktat-SOFA Korelasyon Grafiği



Şekil 18. Laktat-APACHE II Korelasyon Grafiği



5. TARTIŞMA

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki YBÜ' lerinde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1).

Ülkemizle ilgili genel bir insidans ve ölüm oranı vermek mümkün olmasa da, hastanede yatan hastalarda, özellikle YBÜ'de, sepsis önemli bir enfeksiyon sorunudur. Yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmı sepsisten kaybedilmektedir. Son yıllarda agresif tedavi uygulamaları ve invaziv girişimlerin artması nedeniyle sepsis insidansı ve mortalitesi artmıştır (1).

Sepsis, günümüzde modern tıp alanında yapılan tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. ABD'de yılda 750.000 sepsis olgusu bildirilmekte, bunların 210.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmanın kabul ettiği popülasyona göre değişmekle birlikte sepsis/ağır sepsis/septik şok 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 yapılan bir yıllık kohortta septik şok hastalarında hastane kökenli enfeksiyonu olan grupta hastane içi mortalite hızı %66'ya kadar çıkmaktadır (42). Bizim ünitemizin ağır sepsis, ciddi sepsis ve septik şok hastalarında literatüre benzer şekilde mortalite oranı %46,3 olarak saptanmıştır.

Sepsisinin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Uygun olmayan antibiyotik başlanan hastalarda yoğun bakımda uygun antibiyotik başlanan hastalara kıyasla mortalite 8 kat artmaktadır (113). Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen her saatte mortalite %9 artmaktadır (114). Sepsisin progresyonunun durdurulması ve başarıyla tedavi edilebilmesi, erken tanı ile zamanında ve uygun verilen antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısında, tedaviye cevabın izlenmesinde, gereksiz tedaviden kaçınmak ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi hem tüm hastalarda sağlanamamakta, hem de sonuçlar en az 24 saat sonra

elde edilebilmektedir. Kan kültürü sonuçlarının erken alınamaması, bu süre içerisinde bir yandan; enfekte vakaların erken tanınamaması, diğer yandan; klinik olarak sepsis şüphesi olup gerçekte sepsis olmayan hastalarda enfeksiyonun olmadığı gösterilmesi konusunda önemli tanısal sorunlar yaşanmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, günümüzde hasta takibinde kullanılan rutin parametreler sepsis, ciddi sepsis, septik şok gibi klinik tabloların erken tanısı ve tedavi sürecinde yetersiz kalabilmektedirler. Bu nedenle özellikle erken tanının yeri önemlidir. Eğer sepsisli hastalarda erken tanı konulabilirse, reversibl dönemde bu klinik tablolar anlaşılabilirse yapılabilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile hastaların morbidite veya mortalite oranlarında belirgin iyileşmeler elde edilebilecektir. Biz de SIRS'tan ciddi sepsise ilerleyen dinamik süreçte bu döngüyü erken tanımlayabilecek ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteç bulabilmek amacıyla için bu çalışmayı planladık.

Mevcut bilgilerimize göre SOFA skoru, APACHE II skoru ile N/L oranı, trombositopeni, RDW, laktat düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Ancak S-100B ve NSE gibi biyokimyasal markerlar ve SOFA skoru arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Yoğun bakım hastalarında temel olarak hayatta kalma ve organ yetmezliğini belirleyen skorlama sistemleri kullanılmaktadır. 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru 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. SOFA 1994 yılında geliştirilmiş organ yetersizlik değerlendirme skorudur. Bu skorlama sistemleri yoğun bakım hastalarında hayatta kalmayı tahmin etmede dünya tarafından kabul görmüş skorlama sistemleridir, bizim çalışmamızda benzer sonuç elde edilmiştir. Bizim verilerimize göre APACHE II skorlama sistemi ve SOFA skoru açısından kontrol ve çalışma grubu ile mortalite olan hastalarla mortalite olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı.

Her geçen gün sepsis patogenezinin açıklanmasında gelişmeler sağlanmakta, yeni moleküler hedefler, yeni tanı ve takip parametreleri belirlenmektedir. Fakat tüm bu yeniliklere rağmen sendromun mortalitesinde beklenen düşüş sağlanamamıştır. Bu durumun nedenlerinin biri de tanı ve tedavi takibinde etkin, kolay tekrarlanabilir ve ucuz takip parametrelerinin yetersizliğidir.

Son yıllarda çalışmalar etken mikroorganizmanın hızlı tanısının yanı sıra mikroorganizmanın tetiklediği konak inflamatuvar yanıtına ait bazı göstergelerin tanısal değeri üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sepsisi erken, hızlı ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir laboratuvar testi bulunamamıştır. Bu amaçla birçok immunolojik, hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek başlarına veya birlikte etkinlikleri araştırılmıştır.

Bütün bu bilgiler ışığında, sepsisin enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak gelişen SIRS olgularından ayırt edilmesinde, erken tanımlanmasında ve prognozunun belirlenmesinde yeni biyokimyasal ve immünolojik göstergelerin bulunmasına ihtiyaç vardır. Sepsis tanı ve prognoz belirlenmesinde birçok parametrenin kullanımına ait çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bizim çalışmamızın özelliği sepsis tanı ve prognoz belirlenmesinde yaygın kullanım alanına sahip, maliyeti düşük tetkiklerle klinik takibin birleştirilmesinin aynı sonucu sağlayacağını gösterilmesidir. Bu da maliyet anlamında olumlu geri dönüş sağlamakla birlikte ülkenin taşra dahil her yerindeki takip altında olan hastaların erken tedaviden faydalanabilmesini sağlamış olacaktır. Bu çalışma, N/L oranı, RDW ve laktat değerinin sepsiste olmayan ve sepsisteki hastaların ayırıcı tanısındaki değerini ölçmek ve sepsisli hastaların prognozunu belirlemedeki önemini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Sepsis nedenlerinin sıklığı bakımından hastaneler arasında, hatta hastane içindeki birimler arasında bile farklılıklar görülebilmekle birlikte, yapılan pek çok çalışmada sepsisin en sık nedeninin solunum yolu enfeksiyonları olarak saptanmıştır (115). Yaptığımız çalışmada ise en sık sepsis nedeni genitoüriner sistem (%31,61), ikinci sırankta solunum sistemi (%27,20) olarak bulunmuştur.

Yaygın bir kullanım alanına sahip ve ucuz bir tetkik olan hematolojik parametreler kullanılarak sepsise gidişin erken tanısının tahmini ve yine aynı parametrelerle prognoz arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

Kan sayımında görülen lökositöz ve lenfopeninin bakteriyemi ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Lenfopeni ve bakteriyemi arasındaki ilişki lenfosit yüzeyinde çok sayıda TNF- α bağlayabilen reseptörlerin varlığı ve bu reseptörlerin uyarımı sonucu lenfositlerin apoptoza sürüklendiği bilgisine dayanmaktadır (59). Çalışmamızda sepsisli hastaların tanı anı ve sonraki 3 günlük N/L oranı değerlerinin ortalamasının tanı ve prognoz açısından değeri incelendiğinde kontrol ve çalışma grubu ile mortalite olan hastalar ile mortalite

olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı. Cornelis PC de Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada N/L oranı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (20.9 ± 13.3 vs. 13.2 ± 14.1 ; $P < 0.0001$) (116). Anne JM Loonen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 2014 yılında yayınlanan çalışmada ise çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($23,0 \pm 15,0$ vs. 12.2 ± 9.1 ; $P < 0.0001$) (114). Bizim çalışmamızda da kontrol ve çalışma grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($7,01 \pm 7,052$ vs. $14,10 \pm 11,176$; $p < 0,001$). Yine Cornelis PC de Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada N/L oranı için kesme değeri , duyarlılık ve özgüllüğün belirlenmesi için ROC analizi yapılmış kesme değeri 10,0, duyarlılık % 77,2, özgüllük % 63, eğri altında kalan alan 0,73, p değeri 0,001 olarak bulunmuş (116). Anne JM Loonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise N/L oranı için kesme değeri ≥ 10 , duyarlılık % 85, özgüllük % 51, eğri altında kalan alan 0,770, p değeri $<0,001$ olarak bulunmuş (114). Bizim çalışmamızda ise N/L oranı için kesme değeri 10,73, duyarlılık % 52, özgüllük % 87, eğri altında kalan alan 0,751, p değeri $<0,001$ olarak tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında; N/L oranı için yapılacak çok merkezli ve daha geniş hasta sayısına sahip çalışmaların, sepsisin erken tanısı ve prognoz tahmininde biz doktorlara yeni bir takip parametresi ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Eritrosit boyut farklılıklarındaki heterojenite (anizositozis) RDW olarak rapor edilmiş ve yetişkin anemilerinin sınıflanmasında faydalı bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (31,32). RDW düzeyinin konjestif kalp yetmezliği gibi bazı kronik hastalıklarda morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğuna dair yapılmış çalışmalar olmakla birlikte (117,118,119), sepsis nedeni ile takip edilen hastaların prognoz ve mortalitesi ile ilişkisini gösteren sadece iki çalışma bulunmaktadır (120,121). Biz çalışmamızda RDW düzeyinin tanı ve prognoz açısından değerini inceledik. Farid Sadaka ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan çalışmasında RDW düzeyini kategorize etmişler ve her bir değer aralığının SOFA ve APACHE II ile korelasyonuna, ayrıca her bir değer aralığındaki mortalite durumu ile ilişkisine bakmışlardır. RDW kategorileri arasında APACHE II, SOFA ve mortalite için istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir (120). Ku NS ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada GR (-) bakteriyemili hastalarda RDW' nin mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olup-olmadığı araştırmışlardır. RDW düzeyi normal olan hastalarla, RDW düzeyi yüksek olan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık tespit etmişlerdir (121). Bizim çalışmamızda RDW ortalamaları açısından; sepsisi olmayan hastalarla, sepsisli, ciddi sepsisli ve septik

şoklu hastaların ortalama değerleri arasında farklılık tespit edilmemiştir. Mortalite olmayan gruptaki hastaların RDW skorlarının ortalaması $13,50 \pm 2,7$, mortalite olan gruptaki hastaların RDW skorlarının ortalaması $14,51 \pm 3,09$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,014$). Kontrol grubundaki hastaların RDW skorlarının ortalaması $13,35 \pm 3,1$, çalışma grubundaki hastaların RDW skorlarının ortalaması $14,09 \pm 2,5$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p= 0,045$). RDW açısından istatistiksel fark bulamayışımızın nedeni RDW düzeylerini kategorize etmeyişimiz ve RDW düzeyinin sadece tanı anından itibaren 3 günlük değerinin ortalaması alıp, sürekli takip analizi yapmayışımız olabilir (38,118,122,123). Sadece sepsisten septik şoka ilerleyen süreçte sahip hastalardan oluşan bir çalışma grubunda; günlük RDW değişikliğinin analiz edildiği çalışmalar yapılırsa yüksek RDW değerlerinin prognoz tahmini açısından bir risk faktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağını daha net olarak gösterileceğini düşünüyoruz.

Hiperlaktatemi (>1 mmol/L), azalmış kapiller dolum ile ilişkilidir. Sepsisle ilgili olarak üzerinde durulması gereken en önemli laboratuvar parametrelerinden biri de laktat yüksekliğidir. Laktat düzeyi perfüzyon ve oksijenizasyon yeterliliğinin, mikrosirkulatuvar fonksiyon bozukluğunun global bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (124). Birçok araştırmada laktat seviyesindeki yüksekliğin hastalıkların ciddiyetinin ve mortalite oranlarının belirlenmesinde yararlı bir gösterge olarak göz önünde bulundurulabileceği bildirilmiştir (125). Bunun tersine ilk laktat değerinin zayıf bir mortalite belirteci olduğunu belirten yayınlar da vardır (126).

Nguyen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada laktat klerensinin mortalite ile ilişkisine bakmışlar ve laktat klirensi ile mortalite arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (127). Biz çalışmamızda sepsisli hastaların tanı anı ve sonraki 3 günlük laktat değerlerinin ortalamasının tanı ve prognoz açısından değerini inceledik. Kontrol ve çalışma grubu ile mortalite olan hastalar ile mortalite olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı.

Shapiro NI ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan 1278 hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmalarında hastaların laktat düzeyi arttıkça mortaliteninde arttığını tespit etmişlerdir. Ancak diğer klinik takip parametreleri ile arasında kıyaslama yapılmamıştır (128).

Mikkelsen ME ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan acil serviste takip edilen 830 ciddi sepsisli hastanın dahil edildiği çalışmalarında laktat düzeyi yüksekliği mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (129).

Green JP ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan acil servise enfeksiyon nedeni ile kabul edilen 1143 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmalarında laktat düzeyi yüksekliği mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (130).

Sepsis hipermetabolik bir sendromdur, genellikle glikolizin artması ve yüksek kan laktat seviyeleriyle birliktedir. Sepsiste artmış plazma laktat düzeyi doku hipoksisinin daima kesin bir göstergesi olmadığı, normal arteriyel laktat konsantrasyonları da tüm organlarda uygun doku oksijenasyonunun her zaman gerçek kanıtı olmadığı akılda tutulmalıdır. Doku PaO₂ ölçümlerinin yapıldığı çalışmalarda, doku hipoksisi olmaksızın laktik asidoz varlığı saptanmıştır. Karaciğerden klirensinin azalmasına bağlı olarak da yüksek laktat düzeyi ile karşılaşılabilir. Tek bir laktat değerinden çok laktat konsantrasyonlarının trendi önemlidir. Özellikle laktat trendi septik şokta sonuç için güçlü bir belirleyicidir ve “laktat klirens zamanı” (Lactime), sonuçla yakından ilgilidir. Kan laktat konsantrasyonunun, karışık venöz oksijen saturasyonu değerinden (SvO₂) daha iyi prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (127).

Sonuç olarak hiperlaktatemi yaygın kullanım alanına girmeden önce diğer klinik takip parametreleri ile arasındaki korelasyonu gösteren çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Trombositopeni sepsisli hastalarda dissemine intravasküler koagülopatinin erken habercilerindedir, ayrıca enfeksiyona ikincil kemik iliği baskılamasını da yansıtır. DİK önemli bir organ yetmezlik nedenidir, ayrıca sepsis seyrinde koagülasyon kaskadının önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmış ve bu yol üzerine etkili olan ilaçlar tedavide yerlerini almıştır. Medline taramamızda trombositopeni ile sepsis mortalitesi arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Trombosit değerleri açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca ölen hasta grubunda sağ kalan gruba göre anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Bu da trombosit takibinin sepsis prognozu takibinde yapılacak çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi halinde önemli bir belirteç olacağını düşündürmektedir. Kolay tekrarlanabilir olması ve maliyeti bakımından oldukça avantajlı olması da diğer bir avantajdır.

6. ÖNERİLER

Sepsis mortalite hızı yüksek bir sendromdur. Sepsis hastalarında prognozu öngörmek agresif tedavilerin erken başlanması açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla IL-6, TNF- α gibi sitokinler ile beyin natriüretik peptid ve prokalsitonin gibi hormon düzeyleri ile mortalite arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak hala kullanımda olan güvenilir, ucuz ve kolay tekrarlanabilir olan laboratuvar belirteçleri bulunmamaktadır. Bu çalışma ile skorlama sistemleri kullanımının yanı sıra nötrofil/lenfosit oranı, platelet düzeyi ve laktat düzeyi takibinde bu amaçla kullanılabilmesi saptanmıştır. Ayrıca sepsis hastaları ne kadar erken tanınır, uygun antibiyotik ve sıvı tedavisi başlanır ise yaşam şansı o kadar yükselmektedir. Bu yoldaki çabalar ile ünitemizin mortalite oranının daha da düşürülebileceği umut edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:179-92
2. Duane J. Funk,MD, Joseph E. Parrillo, Anand Kumar, Sepsis and Septic Shock: A History ,*Crit Care Clin* 25 (2009) 83–101
3. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med* 2006;32:2077
4. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg* 2000;70:855–61.
5. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991;163:937–45.
6. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:129–34.
7. Francoeur JR. Joseph Lister: surgeon scientist (1827–1912). *J Invest Surg* 2000; 13:129–32.
8. Hurlbert R. Chapter 1: a brief history of microbiology. *Microbiology 101/102* internet text [online]. 1999; Available at: <http://www.slic2.wsu.edu:82/hurlbert/micro101/pages/Chap1.html>. Accessed December 10, 2008.
9. Domagk TNFG. The Nobel Foundation: Gerhard Domagk. Available at: http://nobelprizeorg/nobel_prizes/medicine/laureates/1939/domagk-biohtml. Accessed June 12, 2008.
10. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 2003;3:169–76.
11. Yalçın AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *J Chemother.*1997;9:411-414
12. Bone, R.C., W.J. Sibbald, and C.L. Sprung, The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 1992. 101(6): p. 1481-3.
13. Vincent, J.L., Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*, 1997. 25(2):p. 372-4.

14. Alberti, C. 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(1): p.77-84.
15. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
16. Munford, R.S., Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J.E. Bennet, and Dolin, Editors. 2005, Churchill Livingstone: Philadelphia, PA. p. 906-925.
17. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1) : S10- S32.
18. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacol. Ther.* 1988; 38: 169.
19. Behal RH, Buxton DB, Robertson JG, Olson MS. Regulation of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex. *Annual Review of Nutrition* 1993;13:497.
20. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exerciseinduced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology* 2004;287:R502.
21. Gladden LB. Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *Journal of Physiology* 2004;558:5.
22. White L, Erikson W, Stewens M. chemistry for the clinical laboratory , 4 th ed mosb, st Louis 1976; s. 63.
23. Latner A, Cantarow A, Trumper M. clinical biochemistry, 7 th ed. Saunders. Philadelphia 1969; s. 555.
24. Garrat KN, Morgan JP. *Cardiology Fundamentals and Practice* 2nd. ed. Vol 2 Chap. 33, pp: 1150-58.
25. Kruse JA. Plasma lactate: diagnostic and prognostic value. *R~an Urg* 1996;5:181-185
26. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005;20:255–71
27. Esjo BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1, 155–185
28. Hurr A. Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain (Review). *Int J Mol Med* 2002;10, 131–136

29. Kellum JA. Recent Advances in Acid-Base Physiology Applied to Critical Care. In Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine ed; J.L. Vincent 1998; p577-587.
30. Lestrap AP & Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem J* 1999;343, 281–299.
31. Bergin JJ.: Evaluation of anemia. Coting the most out of the MCV, RDW, and others. *Postgrad, Med.* 77 (8) 253-269,1985.
32. Monzon CM; Beaver DB, Dillan TD: Evaluation of Erythrocyte Disorders with mean corpuscular volume (MCV) and red cell distribution width (RDW) *Clin. Pediatr.* 26 (12) 632-637,1987.
33. Abudalal A. Hemodiyaliz hastalarında RDW düzeyi ile EPO kullanımını arasındaki ilişki (uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe üniversitesi; 2010.
34. Saxena, S, Weiner, JM, Carmel, R. Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:660.
35. Felker, GM, Allen, LA, Pocock, SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:40.
36. Tonelli, M, Sacks, F, Arnold, M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117:163.
37. Poludasu, S, Marmur, JD, Weedon, J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102:581.
38. Perlstein, TS, Weuve, J, Pfeffer, MA, Beckman, JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169:588.
39. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550.
40. Garcez, ME, Peres, W, Salvador, M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1607.

41. 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.
42. Alberti C, et all, Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121, 2002.
43. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000, 26 Suppl 1:S64-S74.
44. Harrison, D.A., C.A. Welch, and J.M. Eddleston, 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(2): p. R42.
45. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz ?. *ANKEM Derg* 20 (2):40-40, 2006.
46. Doğanay, M., Sepsis, in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, A. Topçu, G. Söyletir, and M. Doğanay, Editors. 2002, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 621-636.
47. Sands, K.E., et al., Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama*, 1997. 278(3): p. 234-40.
48. Annane, D., et al., Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(2): p. 165-72.
49. Rangel-Frausto, M.S., et al., The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*, 1995. 273(2): p. 117-
50. Brun-Buisson, C., et al., Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama*, 1995. 274(12): p. 968-74.
51. Doğanay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenez ve tedavi. In: Tumbay E, Ang O, Karakartal G, yazarlar. *I.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı. İzmir:Bilgehan Basımevi;1987;48.*
52. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.

53. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med.* 1992; 93:283-288.
54. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases.* London: Mosby; 2004:613-627.
55. Doğanay M. Sepsis: yeni tanımlar ve patogenez. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji dergisi* 1996; 1:3.
56. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-469
57. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 2005. Newyork: Churchill Livingstone ,2005;906-926.
58. Yıldız O, Doğanay M, Aygen B, Guven M, Keleştimur F, Tutuş A, Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002; 6:251-258.
59. D H Wyllie, et all. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004;57:950–955.
60. Gearhart, M.M. and S.K. Parbhoo, Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*, 2006. 17(1): p. 50-5.
61. Sands KE, Bates DW, Lanke PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academik medical centers. *JAMA* 1997;278:234-40.
62. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency an characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985;7:1-9.
63. Bick RL. Dissemine intravascular coagulation. *Med Clin North Am* 1994;78:511-543
64. Arslan H, Gurdoğan K. Yoğun bakım unitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3:165-170.
65. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Okesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arası gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002; 6:92-97.
66. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.

67. Alp E, Doğanay M. Sepsis: tanımlar. In: Arman D, Uzun O, eds. İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi 7: Sepsis ve Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-17.
68. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun Bakım Derg. 2005; 5(2): 75 9.
69. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2000.
70. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002; 20(1): 1-9. [Crossref]
71. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19(8): 679-87. [Crossref]
72. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res. 2000; 49(Suppl. 1): S57-61.
73. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. Eur J Anaesthesiol. 1998; 15(2): 202-9. [Crossref]
74. Dandona P, Nix D, Wilson et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1605-8
75. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. Clinica Chimica Acta 2005 351:17-29.
76. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution – a pilot study. Eur Respir J 2005, 25:804-812
77. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Ann Intern Med 1989; 110:9-16.
78. Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organis: evaluation to 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-873.
79. Aygen B, Kayabaş U, Guven M, Doğanay M, Sumerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal enfeksiyonları surveyansı:

epidemioloji, risk faktorleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:122-130

80. Aygen EM, Aygen B, Sehmen E, Başbuğ M, Doğanay M. Genital kaynaklı sepsis: 40 olgunun değerlendirilmesi. MN Klinik Bilimler 1996;2:134-137.

81. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001;27:3-9.

82. Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-873.

83. National Institute of Health Consensus Development Conference. Critical Care Medicine. JAMA, 1983; 250: 793-804

84. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. Continuing Education in Anesthesia and Critical Care 2008;8:181-5.

85. Higgins TL. Severity of illness indices and outcome prediction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (eds). Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:2195-206.

86. Holmes CL, Gregoire G, Russell JA. Assessment of severity of illness. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds). Principles of Critical Care. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill Company, 2005:63-78.

87. Sakarya M. yoğun bakımda skorlama sistemleri. Filiz Tüzüner (editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp, 2010:1209-20.

88. Shindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R. Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood 1990;76: 40-7.

89. Bendzen K, Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Dinarello CA, Swenson M. Cytotoxicity of human P17 IL-1 for pancreatic islets of langerhans. Science 1986; 232:1545.

90. Koenig A, Muehlbauer RC. TNF and IL-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by 3- H tetracycline excretion from prelabeled mice. J Bone Miner Res 1988; 3:621

91. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829

92. Kalaycioğlu N, Kaplan M.E, Ünsel M, Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorlama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2006; 6(3): 147-159
93. Karabiyik L, Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3): 129-143
94. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with sever sepsis and septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (11Suppl): 495-512.
95. Doğanay M, Alp E. Sepsis. In Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2008. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008;877- 897.
96. Watanakunakorn C. A general survey of antibiotic treatment of staphylococcal septicaemia and endocarditis. Scand J Infect Dis Suppl.1983;41:151-157.
97. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD. Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, a reappraisal. Rev Infect Dis 1991;13: 600-605.
98. Fontana R, Canepari P, Leo MM, Satta G. Mechanisms of resistance of enterococci to beta lactam antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:103-105.
99. Doğanay M. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları. Doğanay M, Unal S. Hastane İnfeksiyonları. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;473- 488.
100. Kalager T, Solberg CO. Treatment of anaerobic septicemia. Scand J Infect Dis, Suppl 1995;46:96-100.
101. Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing. Diagn Microbiol Infect Dis 1989;12:S117-S120.
102. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32: S495-S512.
103. Trzeciak S, Dellinger P. Other supportive therapies in sepsis: an evidencebased review. Crit Care Med 2004;32: S571-S577.
104. Lynn, W., Sepsis, in Infectious Diseases, J. Cohen and W. Powderly, Editors. 2004, Mosby: St. Louis, MO.
105. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Crit Care Med 2008. 36(1):p 296-327.

106. Choi, P.T., et al., Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*, 1999. 27(1): p. 200-10.
107. Gall JRL, Klar J, Lemenshow S, Saulnier F. A new simplifier acut physiology scor(SAPS II)based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270: 2957-2963.
108. Marik PE, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;1937-49.
109. Van den Berghe, G., et al., Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006. 354(5): p. 449-61.
110. Vincent, J.L., et al., Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 834-40
111. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S534-S541.
112. Cariou, A., C. Vinsonneau, and J.F. Dhainaut, Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004. 32(11 Suppl): p. S562-70.
113. Garnacho-Montero, J., 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(12): p. 2742-51.
114. 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.
115. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, CravoisyA, Levy B, Faure GC, Bollaert FE. Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1:Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis *Ann Intern Med*. 2004;141:9-15.
116. Cornelis PC de Jager1*, Paul TL van Wijk2, Rejiv B Mathoera1, Jacqueline de Jongh-Leuvenink3, Tom van der Poll4, Peter C Wever2 Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit de Jager et al. *Critical Care* 2010, 14:R192.

117. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2009 Sep 15;104(6):868-72.
118. Wang F, Pan W, Pan S , Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of Medicine*, 2011; 43(1): 40–46.
119. Karnad A, Poskitt TR. The automated complete blood cell count. Use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1985;145:1270 –1272.
120. Farid Sadaka, MD1, Jacklyn O'Brien, RN1, and Sumi Prakash, MD1 Red Cell Distribution Width and Outcome in Patients With Septic Shock *Journal of Intensive Care Medicine* 00(0) 1-7.
121. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, Kim SB, Jeong SJ, Han SH, Kim CO, Song YG, Kim JM, Choi JY. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock.* 2012 Aug;38(2):123-7. doi: 10.1097/SHK.0b013e31825e2a85. PMID: 22683729
122. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011 Aug;39(8):1913-1921.
123. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):103-108.
124. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-321.
125. Itek 1971 , Cheung 1994, Cheung 1996, Smith 2001, Nguyen 2004, Schulman 2004.
126. Hatherill M, Sajjanhar T, M Tibby S , Champion M P, Anderson D, Marsh M J, Murdoch I A. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:235–238.
127. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-1644.

128. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection. *Ann Emerg Med.* 2005; 45 :524–528.
129. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum Lactate is Associated with Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock. *Crit Care Med.* 2009; 37 :1670–1677.
130. Green JP, Berger T, Garg N, et al. Serum Lactate is a Better Predictor of Short-Term Mortality When Stratified by C-reactive Protein in Adult Emergency Department Patients Hospitalized for a Suspected Infection. *Ann Emerg Med.* 2011; 57 :291–295.