



NECMETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ

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

**Prof. Dr. Başar CANDER**

**Acil Tıp ABD Başkanı**

**SEPSİS VE CİDDİ SEPSİS-SEPTİK ŞOKTA  
MİYOKARDİYAL DİSFONKSİYON VE  
İNFLAMATUAR BİYOMARKER DÜZEYİNİN  
PROGNOZA ETKİSİ**

**Acil Tıp Uzmanlık Tezi**

**Dr. Atif HARMANKAYA**

**Tez Danışmanı Öğretim Üyesi**

**Doç. Dr. Mehmet GÜL**

**KONYA**

**2012**

## **TEZ ONAYI**

Acil Tıp Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Atıf HARMANKAYA'ya ait "Sepsis Ve Ciddi Sepsis-Septik Şokta Miyokardiyal Disfonksiyon Ve İnflamatuvar Biyomarkır Düzeyinin Prognoza Etkisi" konulu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2011 tarihli kararı ile onaylanmıştır.

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen tez sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onaysayfası gelecektir.)

## TEŞEKKÜR

Öncelikle Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği ile ismi özdeşleşmiş, eğitim ve öğretimimizde bütün varını yoğunu ortaya koyan, öğütleri ile bizlere hem tıp yaşamımızda hemde günlük hayatımızda çok değerli katkılarda bulunan saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Başar Cander hocamıza;

Bütün asistanlığım boyunca eğitim ve tez hazırlığı aşamalarında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Gül hocama;

Eğitimimize katkılarından dolayı Doç. Dr. A.Sadık Girişgin, Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ergin ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri Bozdemirhocalarıma;

Ekokardiyografi çekilmesi ve tez konusunda her türlü yardımı sağlayan Yrd. Doç. Hakan Akıllı, Yrd. Doç. Alpay Arıbaş hocalarıma ve diğer kardiyoloji asistanlarına;

Berber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık personeline;

Eski intörn doktor yeni hekim olan bütün kardeşlerime;

Son olarak benim bu günlere gelmemde en önemli pay sahibi olan anneme, babama ve eşime sonsuz teşekkür ediyorum...

**Dr. Atif HARMANKAYA**

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
TABLolar LİSTESİ	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	6
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	7
ÖZET	9
ABSTRACT	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Sepsis Tanımları	17
2.2. Normal Sağ Ventrikül	18
2.2.1. Sistolik Fonksiyon	19
2.2.2. Diyastolik Fonksiyon	21
2.2.3. Sepsiste Sağ Ventrikül Fonksiyonu ve Pulmoner Dolaşım	22
2.2.4. Sepsisi Olan Kritik Hastalarda Sağ Ventrikülün Takibi	25
2.2.5. Sepsisi Olan Hastalarda Sağ Ventrikül Yetmezliğine Yaklaşım	30
2.3. Epidemiyoloji	35
2.4. Etyoloji	37
2.5. Patofizyoloji	38
2.6. Klinik Bulgular	48
2.7. Tanı	52
2.7.1. Elektrokardiyografi	55
2.7.2. Telekardiyografi	55
2.7.3. Laboratuvar Testleri	56
2.7.4. Ekokardiyografi	57
2.8. Tedavi	59
2.8.1. Sepsis ve Sağ Kalp Yetmezliğinin Yönetimi	59
2.8.2. Sepsis ve Sağ Ventriküler Yetmezliğin Destekleyici Tedavisi	65
2.9. Prokalsitonin (PCT)	67
2.10. C-Reaktif Protein (CRP)	68
2.11. CK-MB	69
2.12. Troponin	70
2.13. Laktat	71
3. MATERYAL VE METOD	73
4. BULGULAR	77
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇ	108
7. KAYNAKLAR	109

## **TABLolar LİSTESİ**

**Tablo 1** Ekokardiyografi Parametreleri Normal Aralıkları

**Tablo 2** Ekokardiyografi Parametreleri Normal Aralıkları

**Tablo 3** Sol Ventrikül DDG Parametreleri Normal Aralıkları

**Tablo 4** Sepsiste Görülen Primer ve Sekonder Belirti ve Bulgular

**Tablo 5** Kalp Yetersizliğinde Belirti ve Bulgular

**Tablo 6** Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar

**Tablo 7** 2008 Uluslararası Sepsis Konferansında Yapılmış Sepsis Tanı Kriterleri

**Tablo 8** 2008 Uluslararası Sepsis Konferansında Yapılmış Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri

**Tablo 9** Sağ Ventriküler Yetmezliğe Benzer Belirti Veren Hastalıklar

**Tablo 10** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Epidemiyolojisi

**Tablo 11** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Gruplarında Klinik

**Tablo 12** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Gruplarında Belirteçler

**Tablo 13** Sepsiste Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 14** Sepsiste Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 15** Sepsiste Grupların DDG ile Sol Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 16** Sepsiste Grupların DDG ile Sol Ventrikül Tei İndekslerinin Karşılaştırılması

**Tablo 17** Sepsiste Grupların DDG ile Sağ Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 18** Ölen ve Yaşayan Sepsisteki Hastaların Epidemiyolojisi

**Tablo 19** Sepsiste Grupların Prognozla İlişkisi

**Tablo 20** Ölen ve Yaşayan Sepsisteki Hastalarda Klinik

**Tablo 21** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Hasta Gruplarında Belirteçler

**Tablo 22** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 23** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 24** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sol Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 25** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sol ventrikül Tei İndekslerinin Karşılaştırılması

**Tablo 26** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sağ Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

## **ŞEKİLLER LİSTESİ**

**Şekil 1** DDG Tekniği İle Yapılan Görüntüleme

**Şekil2** Sepsiste Miyokardiyal Depresyonun Patofizyolojisi

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- EF:** ejeksiyon fraksiyonu  
**SoV:** sol ventrikül  
**SğV:** sağ ventrikül  
**SoVEF:** sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  
**SğVEF:** sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  
**SğA:** sağ atrium  
**SoA:** sol atrium  
**SKB:** sistolik kan basıncı  
**mKB:** ortalama kan basıncı  
**oPAB:** ortalama pulmoner arteriyel basınç  
**SVB:** santral venöz basınç  
**SVD:** sistemik vasküler direnç  
**PVD:** pulmoner vasküler direnç  
**SSÇ:** sistol sonu çap  
**DSC:** diyastol sonu çap  
**SğVDSB:** sağ ventrikül diyastol sonu basınç  
**SoVDSB:** sol ventrikül diyastol sonu basınç  
**SğVDSH:** sağ ventrikül diyastol sonu hacim  
**SoVDSH:** sol ventrikül diyastol sonu hacim  
**SğVSSHI:** sağ ventrikül sistol sonu hacim indeksi  
**SğVDSHI:** sağ ventrikül diyastol sonu hacim indeksi  
**SoVDSHI:** sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksi  
**IVS:** interventriküler septum  
**DZ:** deselerasyon zamanı  
**IVKZ:** izovolümik kasılma zamanı  
**IVGZ:** izovolümik gevşeme zamanı  
**EZ:** ejeksiyon zamanı  
**Sm:** mitral annulusun sistolik hızı  
**Em:** mitral annulusun erken diyastolik hızı  
**Am:** mitral annulusun atrial kontraksiyonu ile oluşan geç diyastolik hızı  
**WBC:** beyaz kan hücresi  
**CRP:** C-reaktif protein  
**PCT:** prokalsitonin  
**BNP:** B tipi natriüretik peptid  
**CK-MB:** Kreatin kinaz MB formu

**cTnT:** Troponin-T  
**cTnI:** Troponin-I  
**ET-1:** endotelin-1  
**IL-1:** interlökin-1  
**NO:** nitrik oksit  
**NOS:** nitrik oksit sentaz  
**mtNOS:** mitokondriyal nitrik oksit sentaz  
**eNOS:** endotelyal nitrik oksit sentaz  
**iNOS:**indüklenebilir nitrik oksit sentaz  
**NE:** norepinefrin  
**TNF- $\alpha$ :** tümör nekroz faktör- $\alpha$   
**TLRs:** Toll-like reseptör  
**HMGB1:** high mobility grup box 1 proteini  
**MIF:** makrofaj migrasyon inhibitör faktör  
**LPS:** lipopolisakkarid  
**NF $\kappa$ B:** nükleer faktör kapp B  
**ATP:** adenzin trifosfat  
**IL-1-ra:** IL- 1 reseptör antagonisti  
**EKG:** elektrokardiyogram  
**DDG:** doku doppler görüntüleme  
**SIRS:** sistemik infamatuar yanıt sendromu  
**ARDS:** akut respiratuar distes sendromu  
**ALI:** akut akciğer hasarı  
**DIK:** yaygın intravasküler koagülasyon  
**ESC:** Avrupa kardiyoloji birliği  
**KY:** kalp yetmezliği  
**YBÜ:** yoğun bakım ünitesi  
**PEEP:** pozitif ekspiryum sonu basınç  
**TV:** tidal volüm  
**GKS:** glaskow koma skalası



## **ÖZET**

### **Amaç**

Kritik yoğun bakım servisinde yatan, tanımlama kriterleri doğrultusunda sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda WBC, laktat, CK-MB, troponin-I (cTnI), CRP, prokalsitonin (PCT) düzeylerinin ekokardiyografide sağ ventrikül doku doppleri değerleri ile bakılan diyastolik fonksiyonla kıyaslanarak mortalite ve morbiditeyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışmada 24 sepsis, 31 ciddi sepsis ve septik şoklu iki grup ve 28 kişilik kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 83 olgu dahil edildi. Ayrıca 27 tane 28 gün içinde ölen ve 28 tanede 28 günden fazla yaşayan alt grup oluşturuldu. Tüm hastaların demografik özellikleri, labaratuvar değerleri ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Tanı anındaki ölçülen WBC, laktat, CK-MB, cTnI, CRP ve PCT düzeyleri ile ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme (DDG) parametrelerinin hem sepsis ve ciddi sepsis septik şok grubunda hemde ölen ve hayatta kalan hasta grubunda karşılaştırma yapıldı.

### **Bulgular**

Sepsisli hastaların CRP seviyesi  $92,6\pm 32,0$  mg/L, PCT seviyesi  $23,0\pm 36,2$  ng/mL, CK-MB seviyesi  $4,45\pm 5,5$  ng/mL, cTnI seviyesi  $0,17\pm 0,35$  ng/mL, laktat düzeyi  $1,81\pm 0,85$  mmol/L iken ciddi sepsis septik şoklu hastaların CRP seviyesi  $93,5\pm 24,5$  mg/L, PCT seviyesi  $28,7\pm 33,7$  ng/mL, CK-MB seviyesi  $6,99\pm 7,1$  ng/mL, cTnI seviyesi  $0,36\pm 0,85$  ng/mL, Laktat düzeyi  $3,08\pm 2,0$  mmol/L bulundu.

DDG ile bakılan sağ ventrikülde Sm velositesi sepsis grubunda  $14,05\pm 3,06$  cm/sn, Em velositesi  $11,74\pm 2,65$  cm/sn, Am velositesi  $15,06\pm 4,48$  cm/sn, Tei indeksi  $0,59\pm 0,16$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda Sm velositesi  $11,74\pm 4,10$  cm/sn, Em velositesi  $10,41\pm 3,99$  cm/sn,

Am velositesi  $13,59\pm 5,02$  cm/sn, Tei indeksi  $0,58\pm 0,17$  kontrol grubunda ise Sm velositesi  $15,08\pm 2,07$  cm/sn, Em velositesi  $11,89\pm 2,45$  cm/sn, Am velositesi  $16,74\pm 4,68$  cm/sn, Tei indeksi  $0,49\pm 0,06$  bulundu. Ayrıca ölen sepsis hastalarında Sm velositesi  $11,84\pm 4,22$  cm/sn, Em velositesi,  $10,52\pm 4,12$  cm/sn, Am velositesi  $11,96\pm 4,49$  cm/sn, Tei indeksi  $0,63\pm 0,16$  iken hayatta kalan hastalarda Sm velositesi  $13,62\pm 3,26$  cm/sn, Em velositesi  $11,44\pm 2,78$  cm/sn, Am velositesi  $16,52\pm 4,01$  cm/sn, Tei indeksi  $0,53\pm 0,16$  bulundu.

Sepsisli hastaların %25'i ilk 28 günde hayatını kaybederken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların %68'i ilk 28 günde hayatını kaybetti. Toplam 55 hastanın 27 (%49) tanesi ilk 28 günde öldü.

## **Sonuç**

WBC, CRP ve PCT'nin sepsis ve ilgili tabloların tanısında yol gösterici olabilse de prognoz tayininde yeterince yararlı olamadığı, buna karşın laktat, CK-MB ve cTnI değerleri kötü prognoz ve mortalite ile bağdaştırılabilir.

Sepsisteki hastaların ciddiyetinin tespitinde ve gelişen hem sağ hemde sol taraflı sistolik ve diyastolik yetmezliğin tanısında ve takibinde ayrıca bu durumun mortalite ile olan ilişkisini saptamak için kardiyak belirteçlerle beraber DDG tekniğinin alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

## **Anahtar kelimeler**

WBC, CRP, PCT, laktat, CK-MB, cTnI, Ekokardiyografi, Doku Doppler Görüntüleme

## **ABSTRACT**

### **Aim**

The aim is; investigate the relationship between morbidity-mortality and comparison of WBC count, lactate, CK-MB, troponin-I (cTnI), CRP and procalcitonin (PCT) levels with diastolic function of echocardiographic right ventricular tissue doppler imaging levels in patients which are identificate that sepsis, severe sepsis-septic shock.

### **Material - Method**

This study included 94 patients in total; 25 patients had sepsis, 39 patients had severe sepsis and septic shock and 30 patients was in control group. We recorded demographic characteristics, labratory tests, echocardiographic findings for all patients.

The measured WBC count, lactate, CK-MB, cTnI, CRP, PCT levels and echocardiographic tissue doppler imaging parameters at the time of diagnosis, compared in groups of both sepsis, severe sepsis-septic shock and groups of dead and surviving patients.

### **Results**

In sepsis group, the mean CRP values  $92,6 \pm 32,0$  mg/L, PCT values  $23,0 \pm 36,2$  ng/mL, CK-MB values  $4,45 \pm 5,5$  ng/mL, cTnI values  $0,17 \pm 0,35$  ng/mL, lactate values  $1,81 \pm 0,85$  mmol/L while in severe sepsis-septic shock groups CRP values  $93,5 \pm 24,5$  mg/L, PCT values  $28,7 \pm 33,7$  ng/mL, CK-MB values  $6,99 \pm 7,1$  ng/mL, cTnI values  $0,36 \pm 0,85$  ng/mL, lactate values  $3,08 \pm 2,0$  mmol/L found.

While the tissue doppler imaging right ventricular Sm velocity was  $14,05 \pm 3,06$  cm/s, Em velocity was  $11,74 \pm 2,65$  cm/s, Am velocity was  $15,06 \pm 4,48$  cm/s, Tei index was  $0,59 \pm 0,16$  in patients with sepsis, Sm velocity was  $11,74 \pm 4,10$  cm/s, Em velocity was  $10,41 \pm 3,99$  cm/s, Am velocity was  $13,59 \pm 5,02$  cm/s, Tei index was  $0,58 \pm 0,17$  in patients with

severe sepsis-septic shock. Sm velocity  $15,08 \pm 2,07$  cm/s, Em velocity  $11,89 \pm 2,45$  cm/s, Am velocity  $16,74 \pm 4,68$  cm/s Tei index  $0,49 \pm 0,06$  were found control group.

Also while the Sm velocity  $11,84 \pm 4,22$  cm/s, Em velocity  $10,52 \pm 4,12$  cm/s, Am velocity  $11,96 \pm 4,49$  cm/s, Tei index  $0,63 \pm 0,16$  were found in dead patients with sepsis, Sm velocity  $13,62 \pm 3,26$  cm/s, Em velocity  $11,44 \pm 2,78$  cm/s, Am velocity  $16,52 \pm 4,01$  cm/s, Tei index  $0,53 \pm 0,16$  were found in surviving patients

While the 25 percentage of patients with sepsis dying the first 28 days 68 percentage of patients with severe sepsis-septic shock died in first 28 days. Totally 27 of 55 patients (%49) died in first 28 days.

## **Conclusion**

The WBC count, CRP and PCT levels are guide for diagnosis of sepsis. But they are not useful for prognosis. The lactate, CK-MB and cTnI values helpful for suppose of poor prognosis and mortality.

The TDI and cardiac markers are usable alternative method for severity of patients with sepsis, diagnosis and follow-up of both right and left systolic and diastolic dysfunction and relationship of this case and mortality.

## **Keywords**

WBC, CRP, PCT, lactate, CK-MB, cTnI, Echocardiography, Tissue Doppler Imaging

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis insidansı giderek artan, tedavisi güç, mortalitesi yüksek ve karmaşık patofizyolojik olayların etkili olduğu klinik tablodur (1).

Bugün ağırsık tedavilerin uygulanması ve sepsisin moleküler düzeydeki patofizyolojisinin bilinmesine rağmen, dirençli mikroorganizmaların artışı, yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonun çok olması, radyoterapi, kemoterapi ve transplantasyon nedeniyle immun süprese nüfusun artması sepsis insidansının hızla artmasına neden olmaktadır (2).

Yakın zamanda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiş ve patofizyolojisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta gelişen metabolik değişimler belirlenmiştir (2,3).

Bu mediyatörlerin salınımının düzenlenmesi, normal homeostaz ve vücut direnci için kritik önem taşır. Öte yandan bu mediyatörlerin gereğinden fazla veya az salgılanması, bazı organların hasarına, multiple organ yetmezliğine ve ölüme neden olur (4).

Sepsiste kalbe bağlı komplikasyonlar ve buna bağlı mortalite yüksek oranda görülmektedir. Mortalite ve morbititenin artmasında, erken tanıdaki gecikmeler de rol oynamaktadır. Bu yüzden son sepsis kılavuzlarında erken tanının üzerinde çok ciddi vurgu yapılmaktadır. Bu bağlamda erken tanı koymada belirteçler üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır (5).

Sepsis gelişen hastalarda klinik sürekli değiştiçe klasik risk faktörleri yetersiz hale gelmeye başlar. Örneğin bakteriyemi klasik tanı değeri taşıyan bir faktördür. Fakat sepsis kliniği veren hastaların yarısından daha azında bakteriyemi bulunur. Ateş ve lökositoz gibi klinik semptom ve bulgular tanı ve prognoz açısından yol gösterici olmadığı gibi tedavi takibinde de kullanışlı değildir. Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarında travma,

enfeksiyon ve inflamasyonu takiben bir artış olabilir. Bu durum akut faz proteinlerinden özellikle C-reaktif proteini (CRP) bir enfeksiyon tanı kriteri haline getirmiştir. CRP inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli protein olup, kandaki yoğunluğu genellikle bakteri enfeksiyonunun şiddeti ile orantılıdır ve çoğunlukla bakteriyel bir enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılır. Akut koroner sendrom ve akut strok gibi klinik tablolarda tanı ve prognostik kriter olan CRP, sepsis ve septik şoklu hastalarda da kullanılmaktadır.

CRP düzeyleri, sitokin düzeyleri gibi viral enfeksiyonlarda da yükselmektedir (6). Bu nedenle sepsiste özellikle tedavi takibinde ve prognoz tayininde tek başına CRP'nin güvenilir sonuçlar vermeyeceği düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında yeni bir sepsis kriteri olarak prokalsitonin (PCT) son yıllarda yapılan çalışmalarda ön plana çıkmıştır. Prokalsitonin, sepsiste gelişmekte olan inflamatuvar reaksiyonların şiddetinden oldukça etkilenen 116 aminoasitli kalsitonin öncüsü bir prohormondur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyinin yükseldiğinin rastlantısal olarak görülmesi bu yönde çalışmaları başlatmıştır. PCT'nin sadece bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği, viral ve inflamatuvar hastalıklarda normal düzeyde kaldığı, başarılı antibiyotik sağaltımı ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır (7).

Hiperlaktatemi azalmış uç organ perfüzyonu ile anaerobik glikoliz sonucu oluşur. İnflamasyonla katekolamin seviyelerinin artmasında laktat seviyesini artırır. Hiperlaktatemi şüpheli enfeksiyonla acil servise başvuran hastalarda kısa dönem ölüm riskiyle ilişkisi olan ağır sepsisin bir göstergesidir (8).

Troponinler ve kreatin kinaz MB formu (CK-MB) kalbe spesifik kas dokusunda bulunan ve kardiyak hadiselerde yükselen belirteçlerdir (9).

Kalp yetmezliği (KY), kalpteki herhangi bir anormalliğın oluşturduğu hemodinamik, renal ve nörohormonal cevaplar ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Bu sendrom, tüm dünyada sık görülen ve sıklığı her geçen gün artan, kötü prognoza sahip bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (10).

Sağ ventrikül (SğV), sağ atriyum (SğA) vasıtasıyla kendisine gelen venöz kanı pulmoner vasküler sisteme pompalayarak dolaşım sisteminin sürekliliğine katkıda bulunan kompleks bir boşluktur (11).

SğV'ün ekokardiyografik değerlendirilmesi kolay değildir. Bunun nedeni SğV'ün anatomik olarak sternumun tam arkasında yer alması, olağan dışı geometrik şekli, pürüzlü endokardiyal yüzeyi ve kompleks bir kasılma mekanizmasına sahip olmasıdır (12). Ayrıca SğV fonksiyonları solunumdan, pulmoner vasküler yataktaki anormalliklerden ve sağ-sol kalp arasındaki ilişkiden etkilenmektedir (13).

SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesi, konjestif kalp yetersizliği, akut pulmoner embolizm, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp cerrahisi sonrası ve sepsis gibi birçok klinik durumda önem taşımaktadır (14).

SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik yöntemler kullanılabilir. Bunların arasında ekokardiyografi non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle öne çıkmaktadır (11). SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde M-mode, iki boyutlu, konvansiyonel doppler, doku doppleri, kontrast, intrakardiyak ve üç boyutlu gibi ekokardiyografik yöntemler kullanılmaktadır (11).

Sepsiste mortalitenin altında yatan neden multifaktöryel olsada refrakter hipotansiyon ve kardiyovasküler sistemde bozulma sıklıkla gözlenmektedir. Sepsis ve septik şokun patofizyolojisinde kardiyovasküler sistem anahtar rol oynar ayrıca kalp fonksiyonları kritik ve merkezi bir öneme sahiptir. Septik şokta gelişen miyokardiyal disfonksiyon son 40-50 yılda yapılan sayısız çalışmanın birikimi ile kanıtlanmıştır (15).Septik şokun mortalite ve morbiditesinde sistolik fonksiyon bozukluğundaki büyük suçlu diyastolik fonksiyon yetersizliğidir. Doku doppler görüntüleme (DDG) miyokardiyal hızı (velosite) ölçen non-

invaziv ekokardiyografi tekniğidir. DDG diyastolik fonksiyon ve ventriküler genişleme ile ventrikül dolum basıncı ölçümü kullanımında önemli bir yere sahiptir (16).

Bu çalışmada prospektif olarak 2011-2012 periyodunda hastanemiz Acil Tıp Kliniği kritik yoğun bakım servisinde yatan, tanımlama kriterleri doğrultusunda sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda WBC, laktat, CK-MB, troponin-I, CRP, PCT düzeylerinin ekokardiyografide sağ ventrikül doku doppleri değerleri ile bakılan diyastolik fonksiyonla kıyaslanarak mortalite ve morbiditeyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis Tanımları

Sepsis, septik şok ve sistemik immün yanıt sendromu (SIRS) yaygın kullanılan terimlerdir. Bu terimler, aynı klinik tablonun değişik evrelerini tanımlamaktadır ve ilerlemekte olan enfeksiyonlardan çok konakçının enfeksiyona karşı artan yanıtını açıklar.

**SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome=Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu):** Sepsis veya sepsis sendromu gibi enfeksiyöz olabilen durumlardan başka, pankreatit, yanık, iskemi ve doku zedelenmesi gibi enfeksiyöz olmayan nedenleride içine alan geniş kapsamlı bir klinik durumdur. Bu durumda aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının bulunması gerekir.

- Hipotermi veya hipertermi varlığı (Ateş>38 °C veya <36 °C)
- Kalp hızının (>90/dk)
- Solunum sayısının (>20 /dk veya PaCO<sub>2</sub><32 mmHg)
- Beyaz küre sayısının (> 12000/mm<sup>3</sup> veya <4000/mm<sup>3</sup> veya immatür nötrofil >%10)

**Sepsis:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda (SIRS), enfeksiyöz bir ajan ya da durum saptanırsa sepsis adını alır.

**Ciddi Sepsis:** Sepsise organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyonu ya da hipotansiyon eşlik ediyorsa ciddi sepsis söz konusudur (17). Ciddi sepsiste hipotansiyon vardır, sistolik kan basıncı <90 mmHg veya başlangıca göre 40 mmHg azalmıştır. Sepsise bağlı bu hipotansiyon uygun sıvı replasmanına rağmen düzeltilemezse septik şok aşamasına ulaşılmıştır.

**Septik Şok:** Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsise bağlı hipoperfüzyon durumudur. Birlikte organ disfonksiyonu veya hipoperfüzyona bağlı

anormallikler mevcuttur. Örneğin laktik asidoz, oligüri veya mental durum değişiklikleri olabilir. Septik şoktaki hastalarda hipotansiyonla beraber görülen perfüzyon bozukluklarında inotropik veya vazopressör ajanların kullanımı tedavide yetersiz kalır (17).

## 2.2. Normal Sağ Ventrikül

Sağ ventrikül, sağ atriumdan apeks yakınına kadar uzanır. Ön üst yüzü konvektir ve kalbin sternokostal yüzünün büyük bir bölümünü oluşturur. SğV'ün ön yüzünün büyük bir kısmı, perikard aracılığıyla göğüs ön duvarı ile komşu iken, sol üstte kalan küçük bir bölümü plevra ve sol akciğerin ön kenarı ile komşuluk yapar. Alt yüzü daha düz olup diyaframa oturur (18). SğV, sol yani arka duvarını oluşturan interventriküler septum (İVS) ile sol ventrikülden (SoV) ayrılır (19). Bu bölme, SğV'e doğru bir konveksite gösterir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin transvers kesitlerinde bu boşluk yarım ay ya da hilal şeklinde görülür (20).

SğV kabaca üç köşeli yapıdadır. SğV'ün üst yüzü pulmoner çıkış yolunu oluşturur. Bu çıkış yolundaki iç yüzey düzgün olmasına karşın diğer kısımlar papiller adaleler ve trabekulae karnea ile kaplıdır. Trabeküller, ventriküler kaviteyi septumdan, anterior papiller adale tabanına doğru geçerler ve moderatör bant adı verilen bu yapılar iletim sisteminin sağ dalını ventrikül kasına taşırlar (20).

SğV'de bulunan üç papiller adale korda tendinea yoluyla triküspit kapağın yaprakçıklarının serbest kenarına yapışır. Triküspit kapak sağ atriumun tabanında yer alır ve SğV'e açılır. Triküspit kapak üç adet kapakçıktan oluşmuştur. Çıkış yolunun yukarısında bulunan pulmoner kapaktan pulmoner arter çıkar. Pulmoner kapak üç adet semiluner kapakçıktan oluşur (20).

İnsan dolaşım sisteminin çift pompa sistemi yüzyıllardır bilinmesine rağmen, sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki hemodinamik farklılıklar şimdiye kadar tam olarak

anlaşılamamıştır. Pulmoner arter basıncının (PAB) ilk ölçümleri 1940'larda gerçekleştirildi (21). Çoğu araştırmacı, pulmoner arter basıncı ve direncinin, sistemik arter basıncı ve direncinin sadece bir kısmı olması karşısında hayrette kaldı. Pulmoner vasküler direnç (PVD) o kadar düşüktü ki, bazı araştırmacılar kardiyak debiyi gerçekleştirmek için SğV kasılmasının gerekmediği hipotezinde bulundular. Elektrokoterle SğV serbest duvarı oblitere edilen köpeklerdeki çalışmalarda, sadece santral venöz basınçta (SVB) hafif bir yükselme ve kardiyak debide küçük bir değişiklik olduğunu göstermiştir (22). Bu çalışmalar normal şartlar altında göğsü açılmış, perikardiumu çıkarılmış ve SğV sistolik fonksiyonunun önemi muhtemelen düşük kabul edilmiş deneklerde gerçekleştirilmiştir.

SğV ve SoV tarafından oluşturulan kardiyak debi aynı üç faktör tarafından düzenlenir: ön yük, art yük ve miyokardiyal kasılabilirlik. Ancak her ventrikülün benzersiz yapısal ve fonksiyonel özellikleri, bu faktörlerde farklı sonuçlara neden olur. Fetal hayat süresince açılmamış akciğerlerdeki PVD erişkinden daha yüksek, sistemik vasküler direnç (SVD) ise daha düşüktür. Artmış PVD sağ taraftaki kanın foramen ovaleden sol atriya yönelmesine yardımcı olur. Hemodinamik yükler her iki ventrikül için benzerdir. Beklendiği gibi fetal ventriküller kütle ve şekil itibarıyla birbirine daha benzer, interventriküler septum da düz ve orta pozisyonudadır. Doğumdan sonra, akciğerlerin şişmesi dramatik bir şekilde PVD'yi düşürür ve SğV'deki kan foramen ovaleden düşük dirençli pulmoner dolaşıma yeniden yönlendirilir. Normal gelişim sürecinde, sistemik organlar ve çizgili kas kütlelerinin artışına korele olarak SoV ihtiyacı da önemli ölçüde artar. Erişkin hayatında, ventriküller art yükteki belirgin değişiklikleri kompanse etmek için farklı yapısal özellikler geliştirir.

### **2.2.1. Sistolik Fonksiyon**

SoV kabaca kalın duvarlı bir pota şeklindedir ve üç farklı miyosit tabakası içerir. Bunlar longitudinal bir düzende süperfisiyal kas lifleri, miyositlerin transvers ekseninde odaklandığı daha belirgin olan orta tabaka ve daha derin olan longitudinal odaklı trabeküla ve

papiller kaslar. Yüksek sistolik basınç, lateral serbest duvar ve interventriküler septumun birbirine doğru hareketiyle sonuçlanan çembersel kasılma sağlanır. SoV'ün kalın muskuler duvarları, SVD'in oldukça yüksek olduğu durumlarda bile, yüksek sistolik basınç oluşturmayı ve kardiyak debiyi sürdürmeyi mümkün kılar.

SğV ise, interventriküler septumun etrafına sarılmış daha ince ve triangüler bir miyokardiyal doku tarafından oluşturulmuş hilal şekilli bir odadır. Diyastol sonunda daha kalın olan (8-11 mm) SoV duvarına kıyasla normal SğV duvarı sadece 2-3 mm kalınlıktadır (23). Mikroskopik olarak, SğV serbest duvarı sadece iki miyokardiyosit tabakasından oluşur: Transvers odaklı süperfisiyal kas tabakası ve apeksten basise liflerin longitudinal düzenlendiği daha derin ve kalın olan diğer tabaka. SğV'deki sistolik basınçlar daha çok apeksin yukarı lateral triküspit yaprakçığa doğru hareket etmesiyle olan longitudinal kasılmayla sağlanır. İnterventriküler septumun karşı yönde SoV lateral serbest duvarına doğru hareket ettiği esnada SğV serbest duvarı içe doğru hareket eder.

SğV boyunca akan kan 2 parçaya ayrılabilir. Ventriküler miyokardın ilk gerilmesi (diyastol sonu hacim) triküspit kapak açıldıktan hemen sonra venöz dönüşün sağ atriyumdan SğV'e girmesiyle başlar. SğV diyastolik doluşu sağ atriyumun kontraksiyonuyla tamamlanır. SğV kontraksiyonu, giriş bölümünün çıkış bölümünden yaklaşık olarak 25-50 ms önce kasılması vasıtasıyla peristaltik bir patern içerir. Bu da SğV'ün proksimal ve distal kısmı arasında 15-25 mmHg'lık bir interventriküler basınç gradiyentine neden olur (24). Çıkış bölümünün genişlemesi, giriş bölümünün kasılması esnasında gerçekleşir. Bu da pulmoner arterin ilk genişlemesini sağlar ve pulmoner arteri büyük bir kan hacmini karşılamaya hazırlar. Normal şartlar altında vasküler yatak toplanırken PVD düşük kalır. Pulmoner dolaşım oldukça uyumlu olduğundan, kanın SğV'den ejeksiyonu kanın ivmesi tarafından kısmen kolaylaştırılmıştır. SğV'den sistol sırasında fırlatılan kanın bir kısmı diyastol sırasında da devam eder (25).

SoV ile kıyaslandığında SğV'ün farklı şekil ve fonksiyonu üretilen sistolik basınçlarda farklı ilişkilerle sonuçlanır. SğV'ün benzersiz kalın duvarlı ve hilal benzeri şekli, SğV diyastol sonu basınçta (SğVDSB) büyük değişiklikler olmaksızın venöz dönüşteki büyük artışları karşılamasını sağlar. Hacim genişlemesi ile SğV ön yükü arttıkça vuru işi sadece hafif olarak artar. Ventrikül genişlemesi interventriküler septum ve perikard tarafından kısıtlanıncaya kadar, kardiyak debi bir hacim aralığı içinde iyi korunur (26). SğV genişlemeye ve sınırını SoV'e yansıtmak için değiştirmeye başlayınca, Frank Starling mekanizmasının katkısı daha belirgin hale gelir. SğV basıncındaki daha fazla artış miyokard liflerini aşırı gerer, bu da SğV vuru işini artırır ve kardiyak debiyi azaltır (27).

Kasılma esnasında ventriküler yükü göndermek için kas liflerinin oluşturduğu gerginlik olarak tanımlanan art yük, ventrikül içi basınç ve oda büyüklüğü tarafından etkilenir. SğV kasılmasının ön yükteki geniş artışları karşılayabilmesini sağlayan aynı benzersiz özellikleri, SğV'ü art yükteki artışlara da son derece duyarlı kılar. SğV'ün yüksek basınç oluşturmama özelliği, PVD'deki akut yükselmeleri kompanse etme kabiliyetini kısıtlar. Ana pulmoner arterin yapılanması sonucu direncin artması ile vuru hacmi ve kardiyak debi dramatik bir şekilde düşer (28).

### **2.2.2. Diyastolik Fonksiyon**

Art yükteki ani bir artış SğV serbest duvarı tarafından tolere edilemez, yani son derece uyumlu SğV serbest duvar, bu diyastol sonu basıncında belirgin artış olmadan venöz dönüşteki büyük artışlara uyum sağlar (29). Aynı zamanda yüksek uyum ve düşük elastik içeriği negatif intratorasik basınç ile birlikte SğV'e daha fazla iletim izni verir. Derin inhalasyon büyük ölçüde SğV transmural basıncı artırır ve diyafram vasıtasıyla göğüs içine kanı çekerek SğV'e yüklemeyi kolaylaştırarak izin verir.

SğV'ün bu büyük uyumu önemlidir çünkü SoV hacminin doldurulması önemli ölçüde bu değişime bağlıdır. Akciğerler normalde toplam intravasküler hacmin yalnızca yaklaşık

onda biri ya da ortalama bir büyüklükteki yetişkinde yaklaşık 500 mL içerir ve SoV dolumu büyük ölçüde SğV debisi ile belirlenen akciğerler yoluyla gelen kan akışına bağlıdır. Buna karşılık, SğV dolumu sadece SoV debisi ile değil aynı zamanda sistemik venöz güç ile belirlenir. SğV dolumunu intravasküler alana ekstravasküler sıvı kaymasında etkileyebilir. İntratorasik basınç değişiklikleri SğV dolumunu SoV'e göre çok daha fazla etkiler. İnspirasyon sırasında intratorasik basınç düşünce, SVB sabitken perikardiyal basınç düşer ve SğV duvar geçişli basıncı artırır (30).

### **2.2.3. Sepsiste Sağ Ventrikül Fonksiyonu ve Pulmoner Dolaşım**

Sepsis ve septik şokta erken dolaşımsal yanıt, vazodilatasyon ve artmış damar geçirgenliği ile karakterize, intravasküler dolum basıncında belirgin bir azalmaya neden olur (31). Bununla birlikte Oksijen arz ve talep dengesizliği de miyokardiyal depresyona yol açabilir (32). Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) gibi dolaşan sitokinler kasılmayı daha da kötüleştirebilir. Sonuç olarak, SoV ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF) sıklıkla sepsis sırasında azalır (33). SoVEF'unda düşme ile ilk olarak atım hacmi azalır, fakat sıvı resüsitasyona yanıt olarak, SoV diyastol sonu hacmi (SoVDSH) artar ve atım hacmi normalleşmeye başlar. Kardiyak debi öncelikle artan kalp hızı ile yükselir. SoV art yükünde azalma ayrıca SoV kasılabilirliğindeki depresyon karşısında artmış kardiyak debi elde etmeye yardımcı olur (34).

Sistemik dolaşımın aksine, sepsiste özellikle akut akciğer hasarı mevcudiyetinde PVD genellikle artar. Endojen bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) üretiminde azalma, sepsiste büyük olasılıkla artmış PVD ve pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur (35). Trombositlerden dolaşımdaki tromboksan, endotelin ve serotonin gibi diğer vasoaktif maddelerin salınımının artmasına katkıda bulunabilir (36). Akut akciğer hasarı hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona yol açar ve hiperkarbi veya asidoz tarafından da pulmoner baskılayıcı cevap gelişir. Pıhtılaşma bozuklukları sepsis süresince ve akut akciğer hasarı sırasında pulmoner vasküler yatakta sıktır ve pulmoner arter trombozuna neden olarak PVD'i

daha da yükseltebilir (37). Sepsis sırasında SğV; SoV'ün kardiyak debisini artırarak azalan SVD'i önemli ölçüde telafi etmesi gerektiği sürece, artmış PVD ile karşı karşıya kalır.

SğV'ün art yükündeki akut artışı telafi edecek gücü zayıftır. Bu akut pulmoner basınç artışı karşısındaki yetersizliği geniş pulmoner embolide gelişen kardiyojenik şoku kısmen açıklar. Sepsiste SğV perfüzyonunu azaltan sistemik hipotansiyon ve oksijen arz ve talep dengesizliğinden dolayı SğV art yük artışına daha az toleranslıdır (38). SğV sahip olduğu birkaç mekanizmadan birinde PAB'ı yükseltmek ve sistolik fonksiyonları korumak için diyastol sonu basıncı artırır. SğV sistolik fonksiyonlarını geniş bir yelpazede dolum basıncını artırarak korur. SğV duvar geçişli dolum basınçlarının artması hemodinamik resüsitasyonun önemli bir parçası olmakla birlikte, sepsis olan hastalarda azalmış venöz güç ve artmış vasküler geçirgenlik nedeniyle intravasküler hacim genişlemesi zor olabilir. Mekanik ventilasyondan gelen pozitif hava yolu basıncı duvar geçişli dolum basıncını daha da azaltabilir. Sonuç olarak, agresif sıvı tedavisi ve sık SVB takibi yeterli sağ taraflı dolum basıncını sağlamak için genellikle gereklidir (39). Septik şokta SVB'ı yükseltmeyi hedefleyerek, erken amaca yönelik tedaviyi daha başarılı olmasını sağlayabiliriz (40). Aşırı sıvı tedavisi sonunda, SoV dolumu ancak ventriküler karşılıklı bağımlılık yoluyla bozabilir. Bu etki en çok, bir veya her iki ventriküldeki genişlemenin perikard sınırlarına kadar ulaştığında belirgin olmuştur. Bu şartlar altında özellikle diyastol süresince ve SoV dolumu bozulmuşsa SğV daha da genişleyerek SoV kavitesine ulaşır fonksiyonlarını etkilemektedir (41). Yapay pulmoner embolizm yetiştirilerek PVD'i artırılan köpek modellerinde, SoV dolumunu yeterince engelleyecek şekilde SğV dolum basıncı arttığında kardiyak debinin önemli ölçüde düştüğü görüldü (42).

Hacim genişletmeden önce, sepsiste yüksek SğV diyastol sonu hacim indeksi (SğVDSHI) birlikteliğinde SğV ejeksiyon fraksiyonu (SğVEF) genellikle azalır. Hayatta kalan sepsis hastalarında, sıvı resüsitasyonu kardiyak indeks, SVB, pulmoner kapiller kama

basıncı, ortalama PAB (oPAB) ve atım hacim indeksinin artışıyla ilişkilidir. SğVEF düşmeye devam ediyorsa, SğV atım iş indeksi, SğVDSHI ve SğV sistol sonu hacim indeksi artar (43). Hacim replasmanı ile dolum basınçlarının artışı SğVDSHI'inde yükselişi beraberinde getirir. Ön yük ya da PAB ve PVD de artma sıvı tedavisi sonrası SğVEF'unda daha da azalmaya neden olabilir. Bu bulgular sepsisin başlangıcında ilk SğV fonksiyonlarının baskılandığını ve kardiyak debini artmasına bağlı olarak SğV dolum hacminin arttığını gösteriyor.

SoV fonksiyonunda olduğu gibi hayatta kalan sepsis hastalarında, ilerleyen zamanda SğV fonksiyonlarında da düzelme görülür. Bir çalışmada sepsiste hayatta kalan hastalarda SğVDSHI ciddi bir şekilde düşenlerde SğVEF düzeldi; SğVDSHI, atım hacim indeksi ve SğV atım iş indeksi değerlerinin hepsinin arttığı hastalarda ise durumu kötüleşti (44). Bu değişkenlerdeki kalıcı ilişki yetersizliği ventrikül fonksiyonlarında ilerleyici bozulmanın sonucu olabilir. Sonuçta, hayatta kalan hastalarda 7 ila 14 gün içinde bu değişiklikler düzelir.

Sepsis hastalarında sıvı resüsitasyonu PVD kalıcı olarak yükselir, ancak sepsiste yalnızca art yükün artmasıyla SğV disfonksiyonu oluştuğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğunda PVD yükseklik derecesi ile SğVEF veya SğVDSHI arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (45). Sepsisi olmayan hastalarda benzer şekilde PVD te artma olsa da SğV disfonksiyonu gelişmez (44). Sepsiste artan PVD muhtemelen SğV disfonksiyonuna katkıda bulunmasına rağmen SğV fonksiyonlarının baskılanmasının nedeni büyük olasılıkla kasılmada azalma ve SoV disfonksiyonunu içeren multifaktöryel nedenlere bağlıdır.

Azalmış miyokard kanlanması kasılma üzerinde derin olumsuz etki yaratır. Sıvı tedavisi sırasında ventrikül genişlemesi akut SğV serbest duvar gerilimini artırır ve hipotansiyon sonucunda koroner kan akımının azalmasıyla SğV'ü savunmasız hale getirebilir (46). Sonuç olarak, subendokardiyal iskemi, SğV miyokardında artan oksijen ihtiyacını daha da şiddetlenir (47). Sepsiste azalan koroner kan akımının, SğV disfonksiyonuna katkısı ise önemsiz gibi görünüyor. Termodilüsyon koroner sinüs kateteri ile sepsiste son yıllarda



yapılan çalışmalarda koroner kan akımı ya korunmuş veya yüksek olduğu bulundu (48). Olmayanlara göre miyokardda baskılanma olan hastalarda koroner kan akımında fark yoktu. Miyokard küçük dolaşımından kanlanmanın bozulduğu veya humoral mediatörlerin varlığı gibi azalmış kasılmayı açıklayan bir başka mekanizma var olmalıdır. Dolaşımdaki TNF- $\alpha$ 'ların septik şokta miyokardiyal kasılabilirliğin baskılanmasına önemli bir katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (49). TNF- $\alpha$  inflamatuvar ve immün fonksiyonları ile birlikte NO sinyalizasyonu, sfingomiyelinaz yolu ve kalsiyum akışındaki bozukluğu içeren birçok yoldaki değişikliklerle miyokard fonksiyonunu baskılar (50).

Böylece, sepsiste SğV disfonksiyonuna katkıda bulunan birçok mekanizma vardır. SğV üzerindeki stres şiddetli ise, hızlı dolaşım kollapsının olduğu kısır bir döngü başlar. Koroner sinüs kan akımı; taşikardisi olmayan sepsisteki ve sepsisi olmayan kişilerde benzer bulunurken, taşikardisi olanlarda koroner sinüs kan akımı sepsisteki hastalarda sepsisi olmayanlara göre oldukça fazla artmıştır.

#### **2.2.4. Sepsisi Olan Kritik Hastalarda Sağ Ventrikülün Takibi**

SğV fonksiyonunu değerlendirmek veya izlemek için çeşitli teknikler kullanılabilir. Kontrast ventrikülografi SğV duvar hareketini, hacmini ve EF'nu tahmin etmek için kullanılan geleneksel yöntemdir (51). Bu tekniği kullanarak, normal SğVEF %45-%75 arasında rapor edilmiştir (52).

Radyonüklid anjiyografi doğru ve tekrarlanabilir SğVEF, büyüklüğü ve bölgesel duvar hareket ölçümünü sağlayabilir. Bu teknikle SğVEF normal aralığı %45 ile %65 arasında bulunmuştur (53). Pumoner arter katateri termodilüsyonla yatak başı kritik hastalarda kardiyak debiyi ölçerek ventriküler fonksiyonların takibinde kullanılabilen bir tekniktir. İnvaziv bir teknik olmasına rağmen SğA basıncını, SğV sistolik ve diyastolik basınçlarını, PAB'ı, pulmoner kapiller kama basıncını ve kardiyak debiyi ölçmemizi sağlar. Ayrıca termodilüsyon tekniğiyle SğVEF ve SğV hacimlerini ölçmemize yardımcı olur (54).

Transtorasik iki-boyutlu ekokardiyografi SoV ve SğV büyüklüğü, kasılabilirlik ve EF hakkında tekrarlanabilir tahminler sağlayan invaziv olmayan bir tekniktir. Bu teknik hasta nakline gerek kalmadan yatağı başında ve sıkça uygulanabilir. Ekokardiyografi de ayrıca interventriküler septum konumu ve hareketi değerlendirilebilir (52). Diyastol sırasında SoV serbest duvarına doğru septum düzleşmesi ve paradoksal hareketleri SğV basınç veya hacim yükünü göstermektedir (55). Jardin ve arkadaşları, ekokardiyografi ile SğVEF, SğV alan ve hacim tahminlerinin kateter bazlı termodilüsyon teknikleri ile yapılan ölçümler ile benzer olduğunu gösterdi, bu transtorasik ekokardiyografi ile pulmoner arteriyel kataterizasyonun SğV işlevi değerlendirilmesinde benzer yeteneğine sahip olduğunu düşündürmektedir (56). Ekokardiyografinin birçok kurumda hazır olarak bulunması ve kullanım kolaylığı sayesinde SğV fonksiyonlarının ilk değerlendirilmesinde ve yoğun bakımda izlenmesinde en değerli araçlardan biri haline getirmiştir.

İki boyutlu ekokardiyografi ile sistol sonu çap (SSÇ), diyastol sonu çap (DSC), EF ve sol atrium çapı (SoA) değerlerini ölçebiliriz. SSÇ normal değeri 2,3-3,5 cm arasındadır. SSÇ değerinde artma olması sistolik fonksiyonlarda yetersizlik olduğunu düşündürür. DSC normal değeri bayanlarda 3,9-5,3 cm arasında iken, erkeklerde 4,2-5,9 cm arasındadır. DSC değerinin artması ventriküler genişlemeyi gösterir ve kapak patolojilerinde eşlik edebileceği miyokardiyal disfonksiyonla ilişkilidir. SoVEF %55 ve üzeri bir değer olarak kabul edilmiştir. SoVEF %54-%45 arasında ise hafif sistolik bozukluktan bahsedilir. Daha da düşük olması sistolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişki gösterir. SoA normal sınırları bayanlarda 2,7-3,8 cm iken, erkeklerde 3,0-4,0 cm arasındadır. SoA değerinin bu değerlerin üzerine çıkması sol ventriküler yetersizliği ve kapak patolojilerini gösterir (Tablo 1) (57).

**Tablo 1** Ekokardiyografi Parametreleri Normal Aralıkları

Parametreler	Normal Değer Bayan	Normal Değer Erkek
SoVEF	>%55	>%55
SSÇ cm	2,3-3,5	2,3-3,5
DSC cm	3,9-5,3	4,2-5,9
SoA cm	2,7-3,8	3,0-4,0

**SoVEF:** sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **SSÇ:** sistol sonu çap, **DSC:** diyastol sonu çap, **SoA:** sol atrium

Ekokardiyografide ayrıca PAB, mitral E, mitral A velositeleri (hız) ve deselerasyon zamanına (DZ, EDZ) bakabiliriz. Pulmoner hipertansiyon, PAB'ın istirahatte 25 mmHg ve üzerinde artış olarak tanımlanan hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur. İstirahatte ölçülen ortalama PAB'ın normal değeri  $14\pm 3$  mmHg, üst sınır 20 mmHg olarak kabul edilmektedir. Ortalama PAB'ın 21 mmHg ve 24 mmHg arasında olduğu durum, borderline pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. PAB değerinin yükselmesi kardiyak ve pulmoner patolojileri düşündürmektedir ve ilerleyen dönemde sağ kalp yetmezliğine neden olur (58).

Mitral E velositesi mitral akımın erken diyastolik hızını gösterir ve miyokardiyal gevşeme durumunu yansıtır. Mitral E velositesi yaşla değişmekle beraber 60-64 yaş arasında 70 cm/sn (50-90), 65-69 yaş arasında 60 cm/sn (40-80) olarak belirlenmiştir. Mitral E velositesi diyastolik disfonksiyonla ilişkili olarak azalır. Mitral A velositesi mitral akımın geç diyastolik hızını gösterir. Mitral A velositesi yaşla değişmekle beraber 60-64 yaş arasında 60 cm/sn (40-90), 65-69 yaş arasında 70 cm/sn (40-100) olarak belirlenmiştir ve yaş ilerledikçe değeri yükselir. Mitral A velositeside diyastolik fonksiyonları gösteren bir parametredir diyastolik disfonksiyonun derecesine göre artar. Mitral E/Mitral A oranında aynı şekilde diyastolik fonksiyonu belirlemede kullanılır, normal değeri  $\geq 1,5$  iken bu oran yaş ilerledikçe mitral A velositesinin artmasına bağlı olarak 1,0 değerine yaklaşır ve 70 yaş üzerinde genelde

1,0 değerinin altına düşer. Diyastolik disfonksiyonda da bu oran 1,0'ın altına iner. DZ, mitral E dalgasının tepesinden bitişine kadar olan zamandır. Normal değerleri 60-64 yaş arasında 222 msn (180-282) ve 65-69 yaş arasında 227 msn (188-298) dir ve yaşla beraber değeri giderek artmaktadır. DZ>240 msn olduğu durumlarda relaksasyon bozukluğu yani diyastolik yetmezlik, DZ<160 msn iken rekstriktif tipte bozukluk yani sistolik yetmezlik düşünülür (Tablo 2) (59).

**Tablo 2** Ekokardiyografi Parametreleri Normal Aralıkları

<b>Parametreler</b>	<b>Normal Aralık (60-64 yaş)</b>	<b>Normal Aralık (65-69 yaş)</b>
<b>Mitral E cm/sn</b>	70 (50-90)	60 (40-80)
<b>Mitral A cm/sn</b>	60 (40-90)	70 (40-100)
<b>Mitral E/Mitral A</b>	1,1 (0,7-1,6)	1,0 (0,6-1,5)
<b>DZ msn</b>	222 (180-282)	227 (188-298)
<b>PAB mmHg</b>	<20	<20

**Mitral E:** mitral akımın erken diyastolik hızı, **Mitral A:** mitral akımın geç diyastolik hızı, **DZ:** deselerasyon zamanı, **PAB:** pulmoner arteryel basınç

Doku doppler görüntüleme kullanabileceğimiz diğer bir ekokardiyografik tekniktir ve burada SoV'ün 4 duvarının mitral annulusun sistolik velositesi (Sm), mitral annulusun erken diyastolik velositesi (Em), mitral annulusun atrial kontraksiyonu ile oluşan geç diyastolik velositesi (Am), izovolumik kasılma zamanı (IVKZ), izovolumik gevşeme zamanı (IVGZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) değerleri ölçülebilir. Aynı şekilde bu değerler SğV serbest duvarı içinde bakılabilir.

Sm velositesi ventriküler sistolik fonksiyon ve atım hacmi ile ilişkilidir. Normal değeri 6 cm/sn den büyüktür. Sm velositesinin düşmesi sistolik disfonksiyonu gösterir. Em velositesi miyokardiyal gevşemenin iyi bir göstergesidir ve diyastolik fonksiyonu yansıtır. Em velositesinin normal değerleri, septum Em için > 10 cm/sn iken lateral duvar Em içinde >15

cm/sn dir. Diyastolik disfonksiyonda Em velositesi düşer ve septum Em genelde 7 cm/sn nin altına iner. Mitral E velositesinin; septum Em ve lateral Em velositesine oranında diyastolik fonksiyonun tayininde kullanılabilir ve pulmoner vasküler kama basıncı ile iyi bir ilişki sağlar. Mitral E/septum Em normal oranı 8,0'den, mitral E/lateral Em de 7,0'den küçüktür. Am velositesi daha çok atrium fonksiyonları ile benzerlik gösterir. Septum Am velositesinin normal değeri 60-69 yaş arasında 11 cm/sn (9-15), lateral Am ise 12 cm/sn (8-17) dir. Am velositesinin artması atrium kasılmasında bozulmayı ve ventriküler diyastolik disfonksiyonu gösterir. IVKZ daha çok ventriküler sistolik fonksiyonlarla ilişkilidir. IVGZ'da gevşemeyi gösterdiği için diyastolik fonksiyonlarla ilişkilidir. Diyastolik disfonksiyonda IVGZ uzar. EZ'da sistolik fonksiyonun bir göstergesidir ve atım hacmini ölçmek için kullanılır (60).

Mancini ve arkadaşları IVKZ ve IVGZ toplamının EZ'na oranlamasıyla izovolümik indeksi (Tei indeks, MPI) buldu. Bu indeksin ventrikül fonksiyonları ile iyi benzerlik gösterdiği tespit edildi. Tei indeksi hem SoV serbest duvarları hem de SğV serbest duvarı için bakılabilir. Tei indeksinin normal değeri  $0.39 \pm 0.05$  dir. Diyastolik disfonksiyonda bu değer giderek artar (Tablo 3) (61).

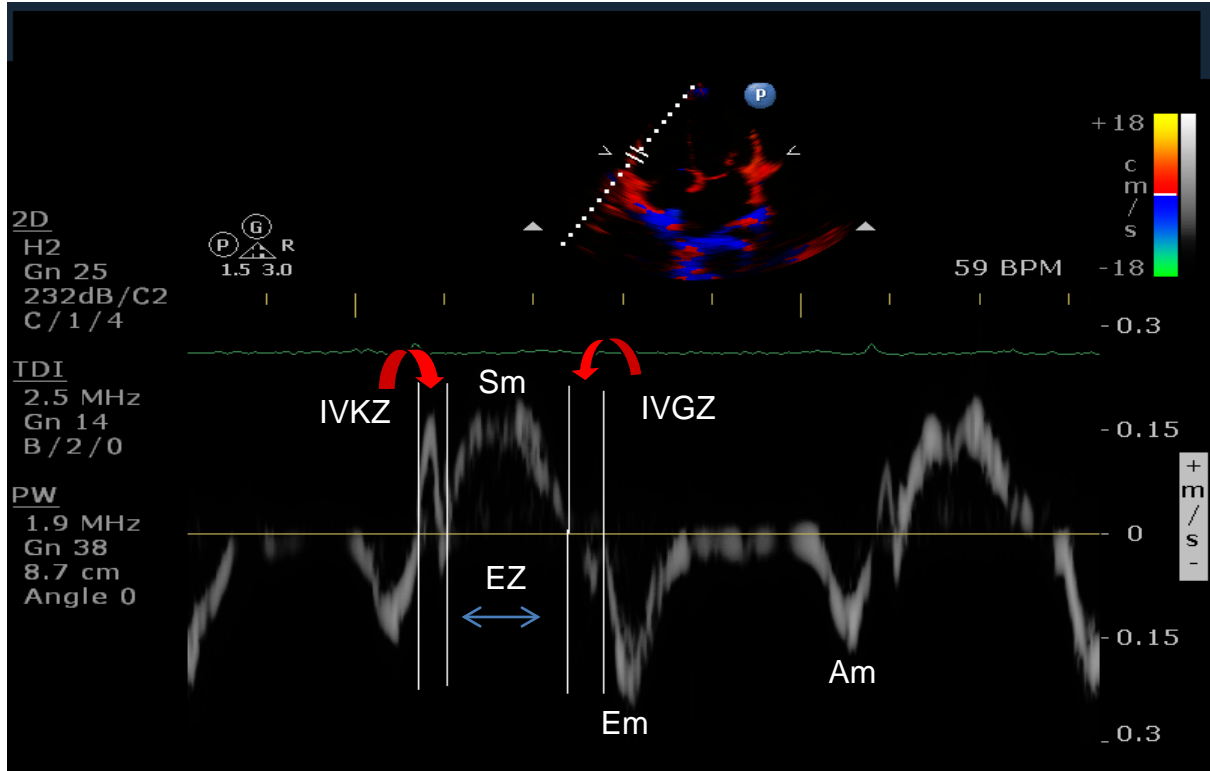
**Tablo 3** Sol Ventrikül DGI Parametreleri Normal Aralıkları

Parametreler	Normal Aralık (60-69 yaş)
<b>Sm cm/sn</b>	>6
<b>Em cm/sn</b>	Septum Em >10 Lateral Em >15
<b>Mitral E/Em</b>	Mitral E/septum Em <8,0 Mitral E/lateral Em <7,0
<b>Am cm/sn</b>	Septum Am: 11 (9-15) Lateral Am: 12 (8-17)
<b>Tei indeksi</b>	$0.39 \pm 0.05$

**Sm:** mitral annulusun sistolik velositesi, **Em:** mitral annulusun erken diyastolik velositesi, **Am:** mitral annulusun geç diyastolik velositesi, **Mitral E:** mitral akımın erken diyastolik hızı, **Tei indeksi:** izovolümik indeks

Mitral E, Mitral E/Mitral A, DZ, Mitral E/Em ve SoA hacmi önemli diyastolik ekokardiyografik parametrelerdir. SğV'e yönelik DDG bakılmış parametrelerin normal sınırları henüz belirlenmemiştir. Sepsiste SğV'e yönelik diyastolik disfonksiyonu gösteren DDG çalışması bulunmamaktadır. DDG ile bakılan parametreler şekil 1 de gösterilmiştir.

**Şekil 1** DDG Tekniği İle Yapılan Görüntüleme



**Sm:** Tepe sistolik hız, **Em:** Erken diyastolik hız, **Am:** Geç diyastolik hız, **EZ:** Ejeksiyon zamanı, **IVKZ:** Izovolümik kasılma zamanı, **IVGZ:** Izovolümik gevşeme zamanı.

### 2.2.5. Sepsisi Olan Hastalarda Sağ Ventrikül Yetmezliğine Yaklaşım

Sepsisteki hastaların tıbbi yönetimi son on yılda hızla ilerlemiştir. Antibiyotik tedavisi, hacim resüsitasyonu, ek steroid tedavisi, glikoz kontrolü ve aktive protein c verilmesi konusundaki güncel öneriler yakın zamanda profesyonel dernekler tarafından bakım paketleri şeklinde düzenlenerek özetlenmiştir (62). Kronik akciğer hastalığı ve sepsisi olan hastaları tedavi ederken, özenli sıvı resüsitasyonu ve yüksek doz basıncın sağ kalp fonksiyonlarını daha da kötüleştirebileceği endişesi sıklıkla, fakat öncelikli endişe her zaman sistemik doku kanlanmasında olmalıdır. Bunun gibi, sepsis ve SğV yetmezliği olan hastalara ilk yaklaşım

başka hastalara göre çok daha farklı olmamalıdır. Sistemik hemodinamik stabilizasyon için yeterli havalandırma ve oksijenasyonun büyük öncelikleri vardır. Enfeksiyon kaynağının hızlı tespiti, uygun antibiyotikler ile tedavi ve kaynak denetimi ile iyileştirilmesi zorunludur. Bu önlemler uygulandıktan sonra, SğV fonksiyonu, özellikle kardiyak debide baskılanma olan hastalarda düşünölmelidir. SğV yetersizliği bulunduğunda yönetim, SğV ön yükünün optimize edilmesi, art yükünün azaltılması ve kasılabilirliği geliştirmeye yönelik olmalıdır.

Agresif hidrasyon ve hacim genişletme, SğV'ün yeterli ön yükünü sürdürmesi ve kardiyak debinin iyileştirilmesi için kritik önemdedir (63). Ancak sistolik fonksiyonların düşmeye başladığı bir noktada SğV miyositleri mekanik avantajlarının ötesinde gerilir. Eğer SğVDSB, SoV diyastol sonu basınca (SoVDSB) yaklaşır ya da aşarsa yüksek SğV dolum basıncı SoV diyastolik dolunum engellemeye başlar. Aşırı derecede genişlemiş SğV duvar tansiyonunu yükseltir ve koroner kanlanma düşükken oksijen tüketimini artırır ve yeterli sistemik kan basıncı ile birlikte değilse, miyokard iskemisini hızlandırabilir (64). Sürekli hacim genişlemesi ile birlikte anestezi altındaki köpeklerde PVD'in yükselmesi SğV'er yetmezliğin ve kardiyovasküler sistemdeki çöküşün bir kanıtıdır (65). Hacim genişletme septik şokta SğV disfonksiyonu için ilk tedavi olması gerektiği halde, bir eşik sonrasında daha fazla sıvı resüsitasyonu zararlıdır.

SoV dolumu için üst limitler de klinik pratikte oluşturulmuştur ve hemodinamik takip veya pulmoner ödemin klinik gelişimi için kullanılabilir. Benzer hemodinamik ve klinik sonlanım noktaları SğV için kurulmuş değildir. Periferik ödem ve juguler venöz dolgunluğun varlığı sağ taraflı basıncın arttığına işaret eder fakat SğV yetmezliği veya yeterli SğV dolumunu göstermede yetersizdir. Başlangıç resüsitasyonu sonrasında kardiyak debideki yetersizliğin işaretleri devam eden hastalarda SğV fonksiyonlarını değerlendirmek için iyi bir yaklaşımdır. Eğer ekokardiyografide SğV kasılabilirliğinde azalma ortaya çıkarsa, daha fazla hacim genişlemesi girişimi yapıldığı sürece SVB ölçümü yapılmalı ve takip edilmelidir.

Pulmoner arter kataterizasyonu kardiyak debinin takibi için gerekli olabilir. SVB'daki artış SğV çapındaki artışa neden olur buda SoV dolumunu engeller veya EKG'de SğV'deki iskemi sebepleri sağ taraftaki basınçların ileri derecede arttığını akla getirir buda çok tehlikelidir. Diğer taraftan kardiyak debideki artış SVB da daha fazla yükselme ile beraberse sağ taraflı yüksek dolum basıncının korunması gerekir.

Hacim genişletmenin bir diğer amacı sağ koroner kanlanmayı korumak için aort kan basıncını yükseltmektir. Sıvı resüsitasyonuna rağmen sistemik basınçta düzelme olmazsa sistemik basıncı artırıp yeterli koroner kanlanmayı korumak için vasopresör ajanların başlanması gerekebilir. Norepinefrin (NE); $\alpha$ 1,  $\beta$ 1-adrenerjik uyarıcılar, SğVEF veya SğVDSHI etkilemeden oPAB ve PVD'yi artırdığı gösterilmiştir (66). Artan oksijen alımı da not edilir. PVD'in kötüleşmesine rağmen, bu ajanı kullanıp oksijen alımını iyileştirerek SğVEF korunur. Dopamin; adrenerjik ve dopaminerjik agonisttir, ortalama sistemik arteryel basıncı, kardiyak indeksi ve oPAB'ı iyileştirir fakat PVD, SğVEF veya SğVDSHI üzerine etkisi yoktur. Bir çalışmada SğVEF %50 den az ve hafif deprese olmuş septik hastalarda oksijen sunumu ve tüketimi yaklaşık %20 oranında artmaktadır (67). Benzer şekilde, epinefrin güçlü bir  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrenerjik ajandır oPAB artırır, ancak SğVEF'u yaklaşık %25 artırırken SğVDSHI'ni etkilemez (68).

Dobutamin  $\beta$ 1-adrenerjik inotropdur kasılabilirliği artırır ve SoV art yükünü azaltır (69). 1-5  $\mu$ g/kg/dk aralığındaki düşük dozlardaki dobutamin PVD'yi azaltır ve kardiyak debiyi artırır. Ancak yüksek dozlarda, dobutamin PVD'de daha da azalma olmadan ciddi taşikardiye neden olur (66). Dobutaminin sepsiste kullanımı sınırlıdır çünkü sistemik hipotansiyona neden olur. Dobutamin, SğV kasılabilirliği artırmak ve kronik pulmoner vasküler hastalığı olan hastalarda akut SğV yetmezliğinde veya kronik SğV yetersizliğinde kardiyak debiyi artırmak için önerilmiştir, ancak sepsis sırasında SğV fonksiyonları üzerine etkisi iyi araştırılmamıştır. Benzer şekilde, milrinon inotropik ve vazodilatör etkiye sahip selektif



fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür. Milrinon önemli ölçüde SğV fonksiyonunu düzeltir, akut ve kronik pulmoner hipertansiyonu olan hayvan modellerinde PVD'yi azaltır (70). Pediatrik grupta NO ile birlikte kullanıldığında, konjenital kalp defektleri için yapılan kalp cerrahisi sonrası selektif pulmoner vazodilatasyon oluşturdu (71). Ancak sistemik vasodilatasyon etkisiyle hipotansiyonu kötüleştirebileceğinden kullanımı sınırlıdır.

Fenilefrin, izoproterenol ve vazopressinin SğV fonksiyonu üzerine etkileri, sepsis veya septik şoku olan hastalarda çok iyi bilinmemektedir. Fenilefrin bir  $\alpha$ 1-adrenerjik ajandır. Onun güçlü arteriolar vazokonstriksiyonu sağ koroner kanlanmayı kolaylaştırır ama kronik akciğer hipertansiyonu olan hastalarda kardiyak debiyi azaltırken; oPAB ve PVD'yi artırdığı gösterilmiştir (72). İzoproterenol, bir  $\beta$ 1,  $\beta$ 2-adrenerjik ajandır, pulmoner hipertansiyonu olan cerrahi hastalarında PVD ve kardiyak debiyi geliştirir (73). Vazopressin sistemik vazokonstriksiyon ve selektif pulmoner vazodilatasyona neden olan bir nonadrenerjik ajandır (74). Septik şok için kullanılan daha yüksek vazopressin dozları ile oPAB ve PVD'yi artırdığı ve kardiyak debiyi azalttığı gösterilmiştir (75).

Akut SğV disfonksiyonunda bir inotrop olarak digoksin kullanımı tartışmalıdır. Digoksin SğV miyokardiyal kasılabilirliği artırmasına rağmen, etkisi genellikle hafif olup, pulmoner vazokonstriksiyonu artırdığı gösterilmiştir (76). Artan kasılabilirlik, art yükün artışı ile dengelenmiştir. Çeşitli çalışmalarda digoksin kullanımı sadece eşlik eden sol kalp disfonksiyonu ortamında SğV fonksiyonunu iyileştirir olduğunu ileri sürmüşlerdir (77). Aksi takdirde sağ kalp yetmezliğinin ayarlanmasında digoksinin rolü önemsizdir.

Hipoksemi ve NO üretiminin azalması ile oluşan pulmoner vazokonstriksiyon sepsiste pulmoner hipertansiyonu kötüleştirebilir (63). Hiperkapni ve asidoz, hipoksik vazokonstriksiyonu artırabilir ve her bir çaba sepsisteki bu komplikasyonları mümkün olduğunca kontrol etmek için yapılmalıdır. Selektif pulmoner vazodilatörler, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sağ kalp yetmezliği tedavisinde dayanak noktası haline

gelmiştir ama sepsisteki kullanımları SVD’i azaltmaları ve hipoksik pulmoner vasokontrüksiyonu inhibe ederek havalanma/kanlanma oranını (V/Q) kötüleştirilmesi nedeni ile karmaşıktır. Epoprostenol ve treprostiniil gibi prostasiklin analogları, hücre içi cAMP düzeylerini artırarak pulmoner vazodilatör etkiler yaratır ve bazı inotropik etkiye sahiptir ancak kardiyak debideki artışın büyük kısmı SVD’i azaltma kabiliyetine atfedilir. Prostrasiklinin sistemik vazodilatör etkisi, çoğunlukla inhale yolla ortadan kaldırılabilir. Nebülize poprostenolün sürekli inhalasyonu kardiyak cerrahi sonrası pulmoner hipertansiyon ve SğV yetmezliği bulunan hastaların tedavisi için başarıyla kullanılmaktadır ayrıca sepsis ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda gastrik mukozal pH’yı artırdığı gösterilmiştir (78). Sildenafil oral olarak verildiğinde, inhale poprostenol veya NO’e göre daha az selektif pulmoner vazodilatördür. Bu etki havalanma kanlanma uyumunu koruduğunu göstermiş ancak sistemik hipotansiyona neden olmuştur (79). Sildenafil; inhale prostosiklinler veya NO kullanımı ile önemli hemodinamik iyileşme görülen hastalarda kullanılmalıdır.

İnhale NO güçlü ve selektif pulmoner vasodilatördür (80). Pulmoner dolaşımda hemoglobin tarafından hızlı inaktivasyonu sistemik etkilerini önler (81). Akciğerin havalandırılan yerlerinde etkisi sınırlıdır intrapulmoner şantlarla pulmoner kan akımını çalarak genellikle daha iyi oksijenizasyonun gerçekleşmesini sağlar (82). Akut ve kronik pulmoner hipertansiyonda dobutamin ile birlikte kullanıldığında, kardiyak indekste artış, PVD’te düşüş ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>’de düzelme görülür (83). Mekanik ventilatördeki akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hastalarında kullanılmasıyla hasta sonuçlarında düzelme gösterilememesine rağmen ARDS deki hastalarda SğVEF ve SğVDSHI’de düzelme gösterilmiştir (84). Nadiren yüksek oksijen miktarı ile kombine edildiğinde methemoglobunemi ya da önemli bir oksidan olan nitrojen dioksit formasyonuna neden olabilir (85). Genel olarak, NO PVD’in düzeltilmesi ve SğV art yükünün azaltılması için

verilebilecek güvenli bir ilaçtır ve akut SğV yetmezliği olan septik şok hastalarının tedavisinde kullanışlı olabilir.

Son olarak, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon sıklıkla sepsis ve akut akciğer hasarı olan hastalarda kullanılır. İntratorasik basıncı arttırmak sadece SğV ön yükünü azaltmaz ayrıca aşırı gergin normal akciğer ile PVD'i ve SğV art yükünü artırabilir. Pozitif ekspirasyon sonu basıncın PAB'ı arttırdığı ve SğV'ün çıkışına engel olduğu gösterilmiştir (86). Akciğerin aşırı genişlemeden kaçınması akut akciğer hasarı olan sepsis hastalarında SğV fonksiyonlarını koruyabilir. Bazı araştırmacılar ARDS hastalarında düşük hacimli akciğer koruma stratejisiyle hayatta kalanlarda gözlenen bazı iyileşmelerin akciğer hiperinflamasyonunun neden olduğu sağ kalp yetmezliğinin insidansında azalmaya bağlı olabileceğini hissettiler (87). Aynı zamanda akut hiperkapni ve asidozdan kaçınacak şekilde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır çünkü her ikisinde kardiyak cerrahi sonrası hipoksik pumoner hipertansiyonun alevlendiğini ve PVD'in arttığını göstermektedir (88).

Kısaca şuan sepsiste amaç SğV disfonksiyonunun tedavisinde yoğun bir sıvı replasmanı, SğV'ün aşırı yüklenme belirtilerinin izlenmesi ve hipoksi, asidoz ve akciğerin hiperinflamasyonu gibi PVD'i artıran geri dönüşlü nedenlerin düzeltilmesidir.

### **2.3. Epidemiyoloji**

Sepsis gelişen hastalarda sıklıkla altta yatan başka bir hastalık olduğu için ve klinik bulgulardan en az sepsis kadar bu hastalıkta sorumlu olabileceği için sepsis tanısının konması güçtür ve insidansı tam olarak saptanamamaktadır.

ABD'de her yıl 750.000 hastada sepsis gelişir ve bunun da yaklaşık 200.000'inin ölümcül olduğu sanılmaktadır (89). Amerika Birleşik Devletleri'de Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis, 1996'da ölüm nedenleri

arasında 10. sırada yer almaktadır. Ayrıca koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde ise en sık ölüm sebebi olarak rapor edilmiştir. Optimal tedavilere rağmen şiddetli sepsis ve septik şokun mortalite hızı yaklaşık olarak %40'tır (90). Genellikle bu olguların büyük bir kısmının nedeni Gram (-) bakterilerdir (91).

Kalp yetersizliği genel olarak toplumda %0,4 ile %2 arasında değişen sıklıkta görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir (92). Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir (92). Kalp yetersizliği tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların %65'i 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş kalp yetersizliği olanların yarısından fazlası bir yıl içerisinde kaybedilmektedir (93). Kalp yetersizliği nedeniyle yapılan tıbbi harcamalar şaşırtıcı derecede yüksektir ve toplam sağlık harcamalarının %1-2'sini oluşturmaktadır (94).

Sistolik kalp yetersizliği olmadan sadece diyastolik disfonksiyonun ya dahafif diyastolik kalp yetersizliğinin (NHYA II) prevalansı bilinmiyor. Hastaneyeyatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalpyetersizliği prevalansı %50'ye ulaşmaktadır (95).

Diyastolik kalp yetersizliği yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %5-8 kadardır. Buna karşın sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %10-15 kadardır; oysa aynı yaştaki kontrol grubunda yıllık mortalite %1'dir. Diyastolik kalpyetersizliği hastalarında prognoz, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojide bağlıdır. Koroner arter hastaları dışlandığında diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %2-3'tür (96). Prevalansın belirlenmesinde yaş önemli etkenlerden biridir. Giderek artan veriler gösteriyor ki, 70 yaşın üzerindeki hastalarda diyastolik ile sistolik kalp yetersizliğinin prevalansları hemen hemen eşittir(95).

Diyastolik kalp yetersizliği tanısı olan hastaların morbiditesi oldukça yüksektir; yine bunların polikliniğe başvuruşları ve hastaneye yatışları sıklıdır. Bir yıllık hastaneyeyeniden başvuru oranları yaklaşık %50'dir. Morbidite oranı hemen hemen sistolik kalpyetersizliği ile aynıdır (95).

#### **2.4. Etiyoloji**

Sepsis nedeni olarak 1960'larda ve 1970'lerin başında Gram (-) bakteriler ağırlıktaydı. Bu seyir 1980'lerin ortalarına kadar devam etti. 1980'lerin ortasında Gram (+) sepsis sıklığı Gram (-) sepsisle yaklaşık olarak aynı oranda idi. Son yıllarda ise Gram (+) bakterilere bağlı sepsis insidansında artış gözlenmektedir. Bu artışın nedenleri olarak; 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi Gram (-) bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, daha uzun süre yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kateter uygulanmasının artması, vücut iči protez kullanımının artması ve kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir (97). Gram (+) sepsiste etken sıklıkla *S. aureus*, koagulaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklar iken, Gram (-) sepsiste etken sıklıkla *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'dır. Ciddi sepsis ve septik şok vakalarının %5'inde etken mantarlardır. Fungal sepsislerde genellikle kandida türleri etkindir. Bu kandida türleri ABD'de nazokomiyal enfeksiyonlarda en sık görülen 4. patojendir ve tüm patojenler arasında %40 ile en yüksek mortaliteye sahiptir. Fungal sepsisin insidansı 1979-2000 yılları arasında 3 kat artış göstermiştir (98).

Kalp yetersizliği etiyojisinde rol oynayan birçok majör etmen, kalpte hasar oluşturarak kritik miktardaki miyokard hücrelerinin işlevinde veya yapısında değişikliğe veya kaybına yol açarak, KY kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. KY'ne neden olan başlıca etiyojik faktörler perikardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler, akiz ve konjenital hastalıklardır. KY'nin etiyojisi ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanan nedenler arasında sayılabilir (10). Avrupa’ da 75 yaş altında KY’nin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. KY yapan tüm faktörler sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olabilir. Sepsiste SğV diyastolik disfonksiyon gelişmesine neden olan hastalıklardan bir tanesidir (99).

## **2.5. Patofizyoloji**

Sepsis patogenezi sitokinler gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, monosit ve mikrovasküler endotel hücrelerin aktivasyonu, nöroendokrin reflekslerin ortaya çıkması, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu gibi hücresel düzeyde kompleks bir sürecin aktive olmasını içerir. Sepsisin başlaması, mikrobiyal komponentlerin, hücreye bağlı veya çözünebilir tanıma molekülleri veya CD14 ve “Toll-like receptors” (TLRs) gibi reseptörler tarafından tanınması ile oluşur, aktivasyon ile inflamatuvar ve immun cevap genleri indüklenir, bunların sonucunda çok sayıda endojen mediyatör salgılanır. Hücre iletişimi peptidi olan, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özelliği bulunan sitokinler sepsiste organ disfonksiyonu gelişmesi ile ilişkili olan iyi bilinen ve sık çalışılan mediyatörlerdir.

Sepsiste incelenmesi gereken ilk iki molekül TNF- $\alpha$  ve interlökin-1 (IL-1) dir. TNF- $\alpha$  ilk defa 1975’te tanımlanmıştır (100). Lökosit adhezyonu, lokal inflamasyon, nötrofil aktivasyonu, ateş gelişimi, eritropoezin baskılanması, yağ asidi sentezinde azalma ve albümin sentezinde azalma ile ilişkilidir. Bu sitokinlerin ciddi sepsis ile ilişkili olduğunu gösteren son kritik basamaklar bazı çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hastalarda dolaşımdaki TNF- $\alpha$  düzeyi ile hasta sağkalımı arasında bir ilişkisaptanmış (101) ve IL-1 veya TNF- $\alpha$ ’nın hayvanlara enjeksiyonu sonrası ciddi sepsis ve organ disfonksiyonunun tüm hemodinamik bulgularının enjekte edilen hayvanlarda gözlenmesiyle sitokinlerin önemi ispatlanmıştır. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1’in etkisinin ciddi enfeksiyonda engellenmesiyle komplikasyonlar önlenmiş ve daha iyi sonuçlar alınmıştır. Sepsisle ilişkili olduğu varsayılan diğer sitokinler ve

proinflatuar mediyatörler, “high mobility group box 1” (HMGB1) proteini (102) ve “macrophage migration inhibitory factor” dür (MIF) (103).

İmmun sistemin hücreleri virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi organizmaların hepsinin olmasa da birçoğunun moleküler özelliklerini tanıyabilirler. Moleküler özelliklerden bazıları gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS, endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, metilsiz bakteriyel DNA veya çift sarmallı viral RNA’dır. Memeli olmayan canlıların bu molekülleri üç tane özel reseptör tarafından tanınır: Toll-like receptors, intracelluler nucleotid oligomerization domain (NOD) proteinleri ve peptidoglikan tanıyıcı proteinleri (104). İnsanlarda on farklı tür TLR tanımlanmıştır (105). Bunların çoğu CD14 gibi moleküllerle veya hücre yüzeyinden salgılanan diğer TLRs ile bağlantı kurarlar. Mikrobiyal molekülün kendine özel TLR ile bağlanması Toll/interlökin 1 reseptöründen (TIR) sinyal iletimi ile sonuçlanır, bu da intraselüler enzim kaskadını başlatır (106). Bu enzimler kinazlardan oluşur. Kinazlar proteinleri aktive eder ve fosforilatlar. Gram negatif bakterinin duvarından salgılanan LPS, TLR4 ve CD14’e bağlanır ve TLR kökenli myeloid differentiation protein (MyD)-88’i aktive eder. Bu aktivasyon ile interlökin-1 reseptör ilişkili kinaz(IRAK) deaktive olur, bu da tümör nekroz faktör reseptörüyle ilişkili faktörü(TRAF) ve TRAF-ilişkili kinazı(TAK) uyarır (104). Bunun sonucunda bir nükleer transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B (NFkB) inhibitöründen ayrılır ve hücre çekirdeğine girer. NFkB’nin DNA’ya bağlanmasıyla inflamatuvar süreçte sayıları artan proteinleri kodlayan yüzlerce özel gen eksprese olur (107). NFkB birçok transkripsiyon faktörü arasında en çok araştırılan moleküldür.

İnsan ya da hayvana uygulanan LPS (gr- bakteri hücre duvarının bileşeni) infüzyonu sonrasında septik şokun hemodinamik bulguları görülmektedir (108). Ancak septik şoku olan hastaların küçük kısmında LPS düzeyi ölçülebilmektedir, uzamış septik miyokardiyal disfonksiyon ve LPS kimyasal yapısı tek başına miyokardiyal depresan maddeleri temsil

etmede yeterli değildir (109). TNF- $\alpha$  endotoksin bağımlı şokta erken dönemde önemli mediatördür. TNF- $\alpha$  makrofajlar tarafından üretilip aktive edilir, ancak son çalışmalarda sepsise yanıt olarak kardiyak miyositlerden salındığı gösterilmiştir (110). Septik şoku olan hastalarda TNF- $\alpha$  antikor kullanımı sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlasa da, son çalışmalarda TNF- $\alpha$  monoklonal antikor ya da TNF- $\alpha$  reseptör bloker kullanımı sağkalımı artırmada başarısız oldu (111). NFkB aracılığıyla eksprese edilen genlerden biri TNF'yi kodlar, TNF diğer organlara inflamasyonu taşır ve interlökin 6 (IL-6) ile karaciğerde, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini indükler. Ayrıca TNF, programlı hücre ölüm veya apoptoziste çok önemli bir rol oynar. IL-1, TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak monosit, makrofaj ve nötrofiller tarafından sentezlenir ve sistemik immün yanıtta önemli rol oynar (112). IL-1 nitrik oksit sentazı (NOS) uyararak kardiyak kasılabilirliği baskılar (113). Bir diğer aktive olan enzim indüklebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'dur. iNOS düzeyi gen aktivasyonundan sonra yükselir, fonksiyonu NO seviyesini yükseltmektir. NO proinflamatuvar bir moleküldür (114). NO, guanil siklaz gibi diğer enzimleri aktive eder. Guanil siklaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. IL-1 in üretimini, IL-1 fonksiyonunu inhibe eden IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1-ra) üretiminde gecikme izler (115). Rekombinant IL-1-ra, faz III klinik çalışmalarla değerlendirildi ve ciddi sepsis hastalarında retrospektif bir analizde yaşam süresinin artması yönünde bir sonuç ortaya koysada; bugün, başlangıçta umut verici bu tedavi istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı sunmakta başarısız oldu (116). IL-6 sepsis patogenezinde elde edilen diğer bir proinflamatuvar sitokindir ve dolaşımda uzun süre kalmasından dolayı TNF- $\alpha$ 'dan daha tutarlı bir gösterge olarak kabul edilir (117). Sitokinler miyokardiyal kasılabilirliğin erken dönemde azalmasında çok önemli rol oynamasına rağmen, prostanooid ve NO gibi miyokard fonksiyonu üzerine değişik etkileri olan maddeleri etkilemediği takdirde sepsisteki uzamış miyokardiyal disfonksiyonu açıklayamaz (118).



Prostanoidler siklooksijenaz enzimi aracılığı ile araşidonik asitten sentezlenirler. Siklooksijenaz 2 nin salınımını LPS ve sitokinler indükler (119). Septik hastalarda tromboksan ve prostosiklin düzeyleri gibi prostanoid düzeyleri artarak koroner otheregölasyonu, koroner endotelyal fonksiyonu ve intrakoroner lökosit aktivasyonunu değiştirme potansiyelinin olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta İndometasin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan hayvan çalışmaları çok umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (120). Bu olumlu sonuç 455 septik hastayı kapsayan iv ibuprofen ya da plasebonun verildiği randomize bir çalışmanın yapılmasına neden oldu (121). Ne yazık ki bu tedavi seçeneğide sağkalıma faydası gösterilememiştir. Benzer şekilde siklooksijenazı inhibe eden lornoksikamla yapılan daha küçük bir çalışmada da sağkalıma faydası kanıtlanamadı (122).

Bütün bu sürecin klinik etkisi lokal ve sistemik vazodilatasyondur ki bu da hipotansiyon ve şoka sebep olur. İlginç olarak TNF ve NO ikilisinin farmakolojik olarak inhibisyonu septik şoktaki hastaların kan basıncında yükselmeye neden olur ama sağ kalıma etkisi olumsuz yöndedir (123).

Sepsis sırasında pro-inflamatuar mekanizmalar kuvvetle aktive olur, bununla beraber aynı anda anti-inflamatuar mekanizmalar da aktive olur (124). Bu mekanizmalar IL-10 ve çözünebilir TNF reseptörü gibi özel sitokinlerin artışı ve lenfosit hücre sayısında azalmayı içerir (125). Denge erken dönemde pro-inflamatuar süreç geç dönemde anti-inflamatuar süreç lehinedir (126). Bu sistemik anti-inflamatuar cevabın, sistemik pro-inflamatuar etkilerin zararlarını ve infeksiyon sahasındaki inflamasyonun düzeyini azaltıcı etkisi olabilir (104). Fakat anti-inflamatuar mekanizmalar baskın hale gelirse immün sistem deprese olabilir (immunparalizi), bu da vücudun nazokomiyal infeksiyonlara yatkınlığını artırır ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı patojenlerin reaktif olmasına sebep olabilir (127).

Septik hastalarda mikrosirkülasyondaki değişiklikler de iyi belirlenmiştir ve bu değişiklikler dokuya oksijen dağıtımını azaltabilir (128). Hücrede mitokondri adenozin

trifosfat (ATP) üretmek için oksijene ihtiyaç duyar ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretir. Vücudun oksijeninin %90'ından fazlası bu yolla üretilir. İntraselüler enerji ihtiyacının çoğu ATP tarafından karşılanır, ayrıca hücrel fonksiyonlar için de ATP gereklidir. İnfeksiyonu takiben mitokondri yapısal ve fonksiyonel olarak hasar görür (129).

İnfeksiyon sistemik inflamatuvar bir sürece ilerlerse sepsis başlar. İnfeksiyonun uyarısına vücut selüler ve humoral komponentleri kullanarak immün sistem aracılığıyla cevap verir. Patojenin tanınmasıyla pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörler salgılanır ve vücudun daha fazla zarar görmesini engellemeye çalışır. Patojenler inhibisyon yoluyla veya direk genomunu deprese ederek mitokondriyal disfonksiyona neden olurlar. Organ disfonksiyonu hasta için koruyucu bir etkiye de sahiptir, hibernasyona sebep olarak infeksiyon sonrası için rezerv oluşturabilir (130).

İnflamatuvar reaksiyon özellikle yoğun ise kardiyovasküler sistem hemostazisi bozularak septik şoka neden olur. Septik şokta kardiyovasküler disfonksiyonun bir belirtisi de miyokard depresyonudur. İlk başta sepsiste gelişen miyokardiyal disfonksiyon için yaygın miyokardiyal iskemi hipotezi ileri sürüldü. Fakat septik şoklu hastalarda koroner kan akımının yüksek olduğu görüldü ve yaygın miyokardiyal nekroz kanıtlanamadı. Periferik dolaşımda olduğu gibi bu olay bozulmuş oksijen kullanımına bağlanabilir. Septik şoktaki hastalarda koroner sinüs kan çalışmalarında miyokardiyumda laktat salınımının arttığı, serbest yağ asid salınımının ve glikoz reuptakinin azaldığı karışık metabolik olaylar gözlemlenmiştir. (131) Bu sonuca ulaşmak için, Levy ve arkadaşları yaptığı fare çalışmalarında kardiyak performansın azaldığı, miyokardiyal glikoz reuptakinin ve glikoz depolarının arttığını arteryel oksijen basıncının ve miyokardiyal perfüzyonun korunduğunu gözlemledi (132). Sonuçta sepsisteki miyokardiyal disfonksiyonun altta yatan nedeni ile olarak genel iskemi teorisi kanıtlanamadı. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda sepsis süresince damar lezyonuna ikincil miyokardiyal iskemi ve enfarktüs gelişebilir. Sepsisteki değişken hemodinamiye bağlı oluşan mikrovasküler

disfonksiyonda bu olayın gerçekleşmesini kolaylaştırır (133). Ek olarak sepsiste agreve olan inflamatuvar ve koagülasyon sistemi koroner arter hastalığı riskini artırır. septik şoka bağlı ölen 21 hastada postmortem yapılan çalışmada 7 tanesinde daha önce tanısı konmamış miyokardiyal iskeminin olduğu ve ölüme katkıda bulunduğu bulunmuştur. Altta yatan patofizyolojide; anatomik abnormaliteden ziyade ciddi miyokardiyal hücre ölümünün olmadığı ve doğal reversibl miyokardiyal disfonksiyonun rol aldığı fonksiyonel anormalliğin varlığını destekler (134).

Septik şokta dolaşımda olan miyokardiyal depresan faktörler 50 yıl önce tanımlanmıştı. Parrillo ve arkadaşları hastalığın klinik şiddeti ile serumun miyokardiyal disfonksiyon üzerine etkisinin bağlantılı olduğunu yaptığı hayvan deneyleri ile göstermiştir. Fakat sepsiste iyileşmekte olan ya da sepsisi bulunmayan diğer kritik hastalardan alınan serumlarda bu etki görülmemiştir. Bu bulgular ciddi sepsisi olan hastaların ultrafiltratında önemli ölçüde IL-1, IL-8 ve C3a düzeyinin arttığını ve kardiyotoksik etkileri ile aynı zamanda sol ventrikül strok atım iş indeksini düşürdüğünü göstermektedir. Bu çalışma bize sepsise bağlı miyokardiyal disfonksiyon klinik belirtileri olan hastadan elde edilen izole miyositlerde miyokardiyal depresyonu gösterdi. İn vitro bakılan kontraktilitenin depresyonu ile in vivo ölçülen miyokardiyal depresyonun göstergesi olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF) arasında bir ilişki vardır. Daha ilk çalışmalarda sepsisteki miyokardiyal depresyona dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinlerin yol açtığı tespit edilmiştir. Son zamanlar da Mink ve arkadaşları bakteriyolitik bir ajan olduğuna inanılan lizozim-c nin ana orjininin nötrofilik gronulositler ve monositler olduğunu ve E. Coli sepsisi süresince kardiyodepresif etkinliğini ve önemliside deneysel olarak lizozim-c nin yarışmalı olarak inhibisyonu ile miyokardiyal depresyonun önlenbildiğini göstermiştir. Bunlara ek olarak miyokard depresan maddeler içinde potansiyel adaylar diğer sitokinler, prostanooidlerin ve NO vardır (135). Lizozim-c nin septik hayvan modellerinde kardiyak depresan etkileri olduğu gösterilmiştir (136).

İlk çalışmalarda sepsise bağlı gelişen miyokardiyal depresyonda endotelin-1 (ET-1) rolü olduğu belirlendi (137). LPS ile ortaya çıkan septik şokun ilk 6 saatinde ET-1 upregülasyonu gösterilmiştir. ET-1 kardiyak aşırı sekresyonu inflamatuvar sitokinlerin artmasını (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), interstisyel inflamatuvar infiltrasyonunu ve inflamatuvar kardiyomyopatiyi tetikler ve sonuçta KY ve ölüme neden olur (138). Septik miyokard disfonksiyonunda ET-1 tutulumu ET-A ve ET-B reseptör antagonisti olup endotoksemik şokta kardiyak indeksi, strok hacim indeksini ve sol ventrikül strok iş indeksini geliştiren tazosentan tarafından desteklenmektedir. Ancak, tezosentan yüksek dozlarda kardiyotoksik etkiler göstermiş ve mortalitede artışa yol açmıştır (139). ET-1 in kardiyak disfonksiyonda geniş bir otokrin, endokrin ve parakrin etkisi ile patofizyolojik önemi kanıtlanmasına rağmen septik miyokardiyal disfonksiyonda ET-1 biyosentezinin, reseptör aracılı sinyalinin ve ET-1 reseptör antagonistlerinin terapötik potansiyelini değerlendirmek amacıyla daha fazla çalışma yapılmalıdır (140).

NO bütün kardiyak hücreleri tarafından üretilir ve hem sağlıklı hem de hastalık durumlarının her ikisinde de çok sayıda kardiyovasküler etkiye sahiptir. Sepsise bağlı miyokardiyal disfonksiyonda NO'nun etkileri içinde vazodilatasyon, mitokondriyal solunumun depresyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması bulunmaktadır (141). Bu etkilerini fizyolojik ya da patofizyolojik durumlarda kardiyovasküler fonksiyonu düzenlemek için gösterir (142). Sağlıklı bireylerde düşük doz NO SoV fonksiyonunu artırırken NO endojen salınımını inhibe eden iv NOS inhibitörü verilmesi strok hacim indeksini azaltır. Yüksek doz NO miyokardiyal enerji üretimini baskılayarak kontraktilitede disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (143). Endojen NO miyokardiyal iskemiye yanıt olarak oksijen tüketimini azaltarak ve kalsiyum sensitivitesini ve kontraktilite fonksiyonunu koruyarak hibernasyona katkıda bulunur (144). Ayrıca NO miyokardiyal iskemi ve reperfüzyonda güçlü bir modülatördür ancak NO'nun sepsisteki iskemi ve reperfüzyon üzerine etkileri için yapılan son

çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (145). NO, NOS aracılığı ile L-arginin L-sitru-line dönüşümü esnasında üretilmektedir. NOS'ın yapıcı (cNOS, NOS3) ve indüklenebilir (iNOS, NOS2): iki biçimi vardır. Mevcut kanıtlar sepsisteki erken miyokardiyal disfonksiyonun kalp hücrelerinde cNOS aktivasyonu yoluyla NO ve bileşke guanozin monofosfatın (cGMP) aşırı üretimi ile ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Sepsis miyokardiyumda iNOS salınımına yol açar burada NO düzeylerinde artma izler. INOS ve ortaya çıkan NO aktivasyonu sepsise bağlı geç dönem miyokard disfonksiyonunda daha önemli olabilir. Nonspesifik NOS inhibisyonu LPS enjeksiyonundan sonra kalp debisi ve atım hacmini geri yükler (146). Çarpıcı biçimde, septik hastalarda metilen mavisi ve nonspesifik NOS inhibitörü infüzyonu ortalama kan basıncı, atım hacmi ve sol ventrikül atım işini geliştirip ve inotropik destek gereksinimini azaltsada, ne yazık ki sonucu değiştirmez (147). NO, süperoksit ve peroksinitrit inhibisyonu karşılaştıran ilginç bir çalışmada sitokin kaynaklı miyokardiyal kasılma yetersizliğinde gerçekten de en umut verici tedavi edici hedef olarak peroksinitrit bulunmuştur (148). NOS'ın mitokondriyal formu (mtNOS) bazı kimyasal reaksiyonlarla salınımı uyarılabilirken, solunum zincirinin değişik basamaklarında oksidatif fosforilasyonun kontrol aralığına göre inhibe olabilir. Bu hipotez sepsis süresince gözlenen koroner oksijen alımında azalmayı mantıklı bir şekilde açıklamasına rağmen sepsisin mtNOS salınması ve NO üzerine etkisi keşfedilmeyi beklemektedir (149). Ayrıca bir bileşen olan endotelial NOS (eNOS) sepsis bağlamında ihmal edilirken sonraları iNOS salınımında önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda kırmızı kan hücrelerinde bulunan rbcNOS'un eritrosit membran deformabilitesini düzenleyen ve trombosit aktivasyonunu inhibe eden özellikleri tesbit edilmiştir (150). Bu etkiler sepsiste mikrovasküler yetmezliğin altta yatan özünde rbcNOS'u göstermektedir, bu sepsisle ilişkili NOS araştırmalarına yeni bir pencere açmıştır. Farklı NOS izoformları ve bunların çeşitli düzenleyici etkileri ve doz bağımlı NO etkileri nedeni ile NO, peroksinitrit ve süperoksit hassas dengelerde hücre içi bölmelerde üretilir

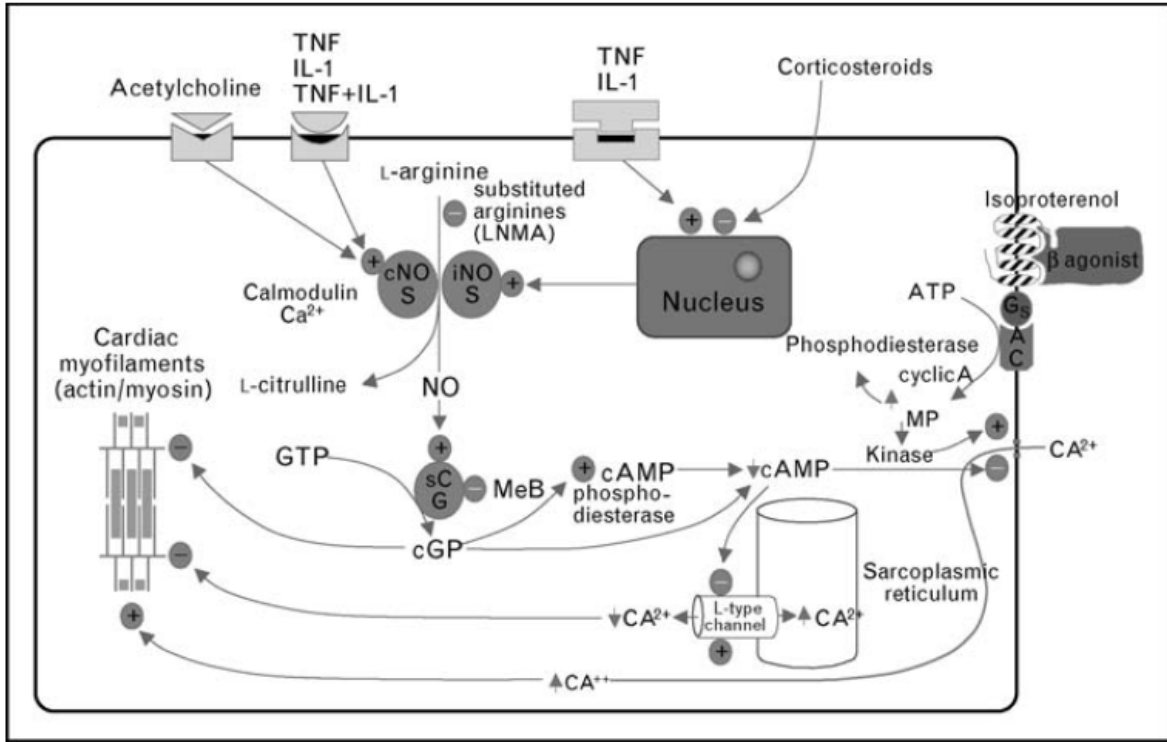
(151). Peroksinitrit, NO'in bir yan ürünüdür aynı zamanda uzun süreli miyokardiyal depresyonda önemli düzenleyici olarak ileri sürülmüştür (152). NO'in etkilerini azaltmak için üretimini engellemeye yönelik yapılan tedavi girişimi başarısızlıkla sonuçlandı.

Fare koroner endotelyum ve kardiyomiyositlerde LPS ve TNF- $\alpha$  uyarılması sonucunda interselüler adezyon-1 molekülünün ve vasküler hücre adezyon-1 molekülünün reseptörlerinde upregülasyon olduğu kanıtlanmıştır (153). Çekal ligasyon ve dubble ponksiyon sonrası farelerde miyokardiyal interselüler adezyon-1 molekülünün salınması artmıştır. Vasküler hücre adezyon-1 molekülünün antikorlarla bloke edilmesi sonucu miyokard disfonksiyonunun önlendiği ve miyokartta nötrofil birikiminin azaldığı gözlenmiştir. Oysa interselüler adezyon molekülü-1'in bloke edilmesi miyokartta nötrofil birikimini etkilemeden endotoksemide miyokardiyal disfonksiyonu iyileştirmektedir. Ayrıca nötrofilintükenmesi septik kardiyomiyopatiye karşı koruma sağlamaz, bu bağlamda miyokarda nötrofil infiltrasyonu kardiyotoksik potansiyel açısından daha az önem taşır (154).

Kalsiyumun sepsise bağlı miyokardiyal depresyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Mevcut kanıtlar göstermektedir ki sepsis süresince sitazoldeki kalsiyum düzeylerinde düşme kontraktilitedeki azalmaya yol açmaktadır. Kalsiyum sinyalizasyon ve metabolizması mitekondriyal fonksiyona bağlıdır, buda sepsiste değişir. Sepsiste NO değişiklikleri ile intramyositer kalsiyum homeostazının ilişkisi hala tam olarak bilinmemektedir (155). Mitokondriyal fonksiyon sepsiste belirgin olarak etkilenir ve mitokondriyal disfonksiyon derecesi ile sonuçları ilişkilidir. Sepsis süresince kardiyak mitekondrinin üretimi ile artan NO ve süperoksidin oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği ve ATP üretimini azalttığı ileri sürülmektedir. Bu süreç 'sitopatik hipoksi', ATP üretmek için oksijen kullanan hücrelerin yetersizliğine yol açar ve sepsiste multiorgan yetmezliği gelişiminde önemli bir adım olarak öne sürülmüştür (156). Septik hayvan kalpleri bize elektron transport zincirindeki enzimlerin aktivitesinde azalma olduğunu gösterdi (157).

Sonuçta sepsisteki miyokardiyal disfonksiyonda yer alan apoptozise dair kanıtlar artmaktadır. Sepsiste apoptozisin başlamasında kaspazlar ve mitokondriyal sitokrom-c gibi değişik substan maddelerin artarak karıştığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde tedavisel stratejide sepsisin kardiyak disfonksiyona etkisini azaltmak için apoptozisin inhibe edilmesi amaçlandı. Ancak yaşayanlarda apoptozisin sepsise bağlı miyokardiyal disfonksiyonun patogenezinde daha az rolü olduğunu düşündürdü. Sepsise bağlı kardiyovasküler disfonksiyonda apoptozisin rolünü aydınlatmada daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (158). Şekil 2’de sepsiste gelişen miyokardiyal depresyonun patofizyolojisi anlatılmıştır.

**Şekil 2**Sepsiste Miyokardiyal Depresyonun Patofizyolojisi(102)



## 2.6. Klinik Bulgular

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titremede

gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır.

Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (159).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi sepsisi ilk planda düşündürmelidir.

Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Sepsis'te %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilmektedir. Sepsis'te değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir.

- I. Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel infeksiyonu
- II. Sepsise bağlı şok ve/veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları
- III. Mikroemboli ve immünkompleks vaskülit sonucunda end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir).

Gram(-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküller veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (160).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar ARDS ve solunum adalelerinde yetersizliktir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, Gram(-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı < 30 mmHg) gelişir.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler,



karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir (Tablo 4). Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (161).

**Tablo 4** Sepsiste Görülen Primer ve Sekonder Belirti ve Bulgular (161).

<b>1. Primer Belirti ve Bulgular</b>	<b>2. Sekonder Belirti ve Bulgular</b>
Ateş veya hipotermi	Hipotansiyon
Titreme	Kanama ve DIK bulguları
Açıklanamayan taşikardi	Lökopeni veya lökositoz
Açıklanamayan takipne	Trombositopeni
Açıklanamayan şok	Organ yetmezliği
Periferik vazodilatasyon bulguları	Akciğer: Siyanoz, asidoz, ARDS
Mental durum değişiklikleri	Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz
	Karaciğer: Sarılık
	Kalp: Konjestif yetmezlik

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri saatlik idrar çıkışının 20 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir (162).

Sarılık sık görülen diğer bir klinik bulgudur. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (163). Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DIK nedenidir. Trombositopeni ve intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve

mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazı gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinden kanama, damar enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinden sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür.

Uzayan şok, DIK tablosunu ağırlaştırır. DIK hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram negatif sepsislerde daha yaygın bir klinik tablodur.

Sepsiste kardiyovasküler sistemin etkilenmesi miyokardiyal disfonksiyona ve şoka ilerlemeye neden olur. Sağ ventriküler diyastolik disfonksiyon çoğu zaman sol ventriküler yetmezlikle beraber olduğu için klasik kalp yetmezliği belirtileri olan nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk ile karakterizedir (164). Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri derecede KY varlığını düşündürmelidir (165).Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıda yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz (165). Bu nedenle genellikle KY olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir. KY' de görülen belirti ve bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5** Kalp Yetersizliğinde Belirti ve Bulgular (165)

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (ince kreptan raller)
Eforla oluşan nefes darlığı	Periferik ödem

Ortopne	Boyun ven dolgunluğu
Paroksizmal gece gelen nefes darlığı	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Hepatojügüler reflü
Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık	Taşikardi
Öksürük	S3 galo
Çarpıntı	Kardiyak üfürümler
Nörolojik yakınmalar (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta artma
	Kalp büyümesi

Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir (166). Sepsiste ayırıcı tanı Tablo 6’da özetlenmiştir.

**Tablo 6** Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar (167)

<b>Klinik olarak sepsise benzer durumlar</b>	<b>Hemodinamik olarak sepsise benzer durumlar</b>
Hemoraji	Akut pankreatit
Pulmoner emboli	Spinal kord hasarı
Miyokard infarktüsü	Anafilaksi
Pankreatit	Adrenal yetmezlik
Diyabetik ketoasidoz (abdominal kriz)	
SLE’nin abdominal kriz ile alevlenmesi	
Ventrikuler pseudoanevrizma	
Masif aspirasyon/atelektazi	
Sistemik vaskulit	

## 2.7. Tanı

Son on yıldaki çalışmalara rağmen sepsis tanısı hala klinik işaretlerin nonspesifik kombinasyonları ve biyokimyasal anormalliklerle konulabiliyor. Sepsis tanısı ve tanımlamasındaki en önemli problem hastalığın heterojenitesidir.

Sepsis, özellikle yoğun bakımda tanı konulması zor bir durumdur. SIRS kriterleri sadece ateş (veya hipotermi), taşikardi, takipne ve artmış (veya azalmış) beyaz küre sayısını (WBC) içerir (168) ama muhtemel semptom ve bulguların listesi daha fazladır. Ne yazık ki bu kriterlerin hiçbiri spesifik değildir. SIRS'taki bir hastaya sepsis tanısı konulabilmesi için infeksiyon tanınabilmeli ve kanıtlanabilmelidir veya güçlü klinik şüphe olmalıdır. Daha önce sağlıklı olan kişide purpura fulminans, selülit, toksik şok sendromu, toplumdan kazanılmış pnömoni gibi klinik olarak aşikar bir infeksiyon veya yaradan pürülan bir akıntı veya steril olan bir boşlukta infeksiyon (mesane, peritoneal veya plevral boşluk, beyin omurilik sıvısı) tanı koymamıza yardımcı olabilir. İnfeksiyon tanısı patojenlerin, kan veya doku kültürlerinde üremesi ile kesin olarak anlaşılır. Ancak kültürler 6-48 saatte sonuç verirler ve %30 vakada negatiftirler; ayrıca sepsis patojenlerden değil, patojenlerin ürettiği toksinlere bağlı da oluşabilir. Bu nedenlerle bazı bakteri türlerinin hızlı (<4 sa) tanısını sağlayan moleküler yöntemler geleneksel kültür yönteminin yerini alabilir (169).

DIK gelişen hastalarda trombositopeni oluşur, PT ve PTT uzar, fibrin yıkım ürünleri artar. (170). Rutin olarak serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), glukoz, üre, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, bilirubinler), serum lipidleri, kreatin kinaz (CK), amilaz organ fonksiyon bozuklukları ve metabolik durumun takibinde yol göstericidir.

Ciddi sepsisli hastalarda albuminde 1,5-2 g/dl düzeylerine kadar ani düşme olabilir. Azalma yaygın endotel hasarı ve proteinin kapiller sızması sonucudur. Altta yatan kronik hastalıklarda veya uzamış infeksiyonda yetersiz beslenme, karaciğer metabolizmasında akut faz proteinlerine dönüşüm nedeniyle de albumin azalır (170,171).

Arter kan gazları solunum yetmezliğini belirlemek için izlenir. Sepsiste erken dönemde respiratuar alkaloz, daha sonra metabolik asidoz gelişir. Asidozun derecesi hastalığın ciddiyetini gösterir. Hipoksi hastalığın ciddiyetine ve ARDS için yüksek riske işaret eder. Plazma laktat düzeyi metabolik asidozu göstermek için belirlenir. Normalde plazma laktat düzeyi 1- 2.2 mmol/l iken ciddi sepsiste doku hipoksisinin derecesiyle ilişkili olarak 3-5 kat artar (172).

Rutin olarak proteinüri, piyüri, bakteriüri varlığı açısından idrar incelemesi de gereklidir. Kan kültürü bakteriyemi ve sepsisin tanısında altın standarttır. Her bakteriyemi, sepsis şüpheli hastadan 24 saatte en az 2 set (bazılarına göre 3 set gerekir, ama otomatize hızlı sistemlerde 2 set yeterlidir), kan kültürü alınmalıdır. Bir set için alınan iki kan kültürü farklı venlerden 10-30 dk arayla alınır. Kan kültürünün, ateşin yükselmeye başladığı anda alınması önerilmektedir. Sepsis ve ciddi sepsis tanı kriterleri Tablo 7 ve Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 7** 2008 Uluslararası Sepsis Konferansında Yapılmış Sepsis Tanı Kriterleri (173)

<b>Kanıtlanmış veya muhtemel enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları</b>		
<b>Genel değişkenler</b>	<b>İnflamatuvar değişkenler</b>	<b>Hemodinamik değişkenler</b>
Ateş >38,3°C veya <36 °C	Lökosit >12.000/mm <sup>3</sup> , <4.000/mm <sup>3</sup> yada >% 10 immatür	Hipotansiyon (SKB <90mmHg, oAB<70 mmHg, SKB’da 40 mmHg’dan fazla düşme)
Kalp hızı>90/dk	CRP >2 SS normalin üzeri	
Solunum sayısı>20/dk	Prokalsitonin >2 SS normalin üzeri	
DM olmayan hastada hiperglisemi>140 mg/dl		

**Tablo 8** 2008 Uluslararası Sepsis Konferansında Yapılmış Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri (173)

<b>Organ Disfonksiyonu, Hipotansiyon veya Hipoperfüzyon ile Birlikte Sepsis Varlığı</b>	
<b>Organ Disfonksiyon Değişkenleri</b>	<b>Doku Perfüzyon Değişkenleri</b>
Arteriyel hipoksemi (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300)	Hiperlaktatemi (>laboratuvar normalinin üst limiti)
Akut oligüri (idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat, yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen)	Azalmış kapiller doluş
Kreatinin artışı >0,5 mg/dl	
Koagulasyon anormalliği (INR >1,5 veya PTT >60 san)	
İleus (barsak seslerinin olmaması)	
Trombositopeni (<100.000/mm <sup>3</sup> )	
Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl)	

Sepsiste gelişen kalp yetmezliğinin ve sağ ventriküler disfonksiyonun erken dönemde tespit edilip uygun tedavinin başlanması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli bir noktadır. Sağ ventriküler yetmezlik tanısının yanında altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etiyojisi, yatkınlaştıran ve şiddetlendiren etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesine gereksinim vardır. Sağ ventriküler yetmezliği maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir (Tablo 9).

**Tablo 9** Sağ Ventriküler Yetmezliğe Benzer Belirti Veren Hastalıklar (174)

Obezite	Pulmoner emboli	Hepatik hastalıklar
İlaca bağlı sıvı retansiyonu (NSAİİ)	Akciğer Hastalıkları	Depresyon ve anksiyete
Alt ekstremitte venöz yetersizliği	Hipoalbüminemi	Tiroid Hastalıkları
İlaca bağlı ayak bileği ödemi	Ciddi kansızlık	Renal hastalıklar

### **2.7.1. Elektrokardiyografi**

Kalp yetersizliği olan hastalarda elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Normal elektrokardiyogram SoV sistolik işlev bozukluğunu dışlamada %90 tanısal değer taşımaktadır (175). Sağ ventriküler yetmezliği olan hastaların pek çoğunda anormal elektrokardiyografik bulgular izlenir. Bunlar geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, SoV hipertrofisi bulguları, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. İskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda anterior Q dalgası ve sol dal bloku azalmış EF'nin iyi bir göstergesidir (176).

Sağ atriyal yüklenme veya SđV hipertrofisi bulguları sistolik olduğu kadar diyastolik işlevbozukluğu ile de ilişkilidir, ancak, düşük tanısal değere sahiptir. Elektrokardiyogramda atriyal fibrilasyon, flutter ve bazen ventriküler aritmi saptanması SđV yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. Sepsiste gelişebilecek SđV yetmezliği belirti ve bulgularında artış olduğunda yeni EKG çekilmesi tanısal açıdan yardım sağlamakla beraber klinik durum değişikliği olmayan hastalarda elektrokardiyografinin tekrarına gereksinim yoktur (177)

### **2.7.2. Telekardiyografi**

KY tanısı için başlangıç değerlendirmesinde yapılması gereken bir incelenmedir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (178). Özellikle kardiyak genişleme ve pulmoner konjesyon varlığını göstermede faydalıdır. Kalp yetersizliğinin en sık görülen bulgusu da kardiyomegalidir (179). Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın redistribisyonu, kerley B çizgileri, fantom tümörü ve çoğunlukla bilateral ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta izlenen plevral effüzyon görülebilir.

Kardiyomegali akut dönemde KY ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen kalp yetersizliğinde sıklıkla bulunmamaktadır. Özellikle sağ ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğu daha çok kronik dönemde gelişeceği için kardiyomegali, pulmoner hiler dolgunluk ve vasküleri de artışa neden olur. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, artmış kardiyak çap telekardiyografide kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. İntertisyel ve alveolar ödem ciddi SoV fonksiyon bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir. Sepsiste çekilecek telekardiyografi ile hem kardiyak hem de pulmoner sistem hakkında bilgi edilebilir. Tanı ve takipte ucuz ve basit bir yöntem olması nedeni ile kullanılmaktadır.

### **2.7.3. Laboratuvar Testleri**

Sağ ventrikül yetersizliği belirti ve bulguları hafif veya orta derecede ise rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi SđV yetersizliği olan hastalarda serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Prerenal azotemi düşük kardiyak debiyi ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, artmış kreatinin düzeyleri birincil veya kalp yetersizliğine ikincil olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu gösteriyor olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle beraber genellikle kansızlığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Ayrıca ciddi SđV yetmezliği olan hastalarda miyokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin-t düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir (177).

Rutin bakılan biyokimya testleri, sağ kalp yetersizliğinin etiyolojisi hakkında bazı bilgiler verebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipit profili, homosistein, ürik asit ve kan şekeri düzeyleri incelenmelidir. Özellikle atriyal fibrilasyonla sık birlikteliği olduğu bilinen hipertiroidide tiroit fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca son zamanlarda, KY ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaya başlanan ve yarı ömrü kısa olan B tipi natriüretik peptit (BNP), diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak



ventriküllerden salgılanır ve hastanın klinik durumu hakkında önemli bilgiler verir (177). Sağ ventrikül yetmezliği belirtileri ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinde iken BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısız açıdan duyarlılığını artırır. SğVyetmezliğinin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemli bir yere sahiptir (180).

KY'de aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu sağ ventrikül yetmezliğinde kötü prognoz değişkenleri olarak bilinmektedir (177). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanmasında yararlıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal sorunların varlığı açısından uyarıcı olmaktadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir. Tirotoksikoz nedeniyle olan sağ ventrikül yetmezliği sıklıkla yüksek ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

#### **2.7.4.Ekokardiyografi**

Kardiyak değerlendirmede en yararlı girişimsel olmayan tetkiktir. Kardiyak anatomi ve işlevi hakkında bilgi verir. KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde SoV ve SğVEF, SoV ve SğV boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır (181). Ekokardiyografi yokluğunda ise radyonüklit ventrikülografi ile EF ve hacim durumu değerlendirilebilir (181). Ekokardiyografi, maliyetinin düşük, hızlı değerlendirilebilir olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi ile genel anlamda kalbin anatomik ve işlevsel durumu hakkında bilgi edinilir. Hastaların modifiye Simpson yöntemi ile her iki ventrikül EF'si ölçülmektedir. İstirahat SoVEF değeri % 40-45'in üzerinde olanlar korunmuş SoV sistolik işlevi olarak kabul edilir (177).

Ekokardiyografi ile atriyum ve ventrikül boyutları, işlevleri ve bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilebilir. Ayrıca perikardiyal sıvı varlığı ve konstriktif perikarditte bulunan kalınlaşma ve kalsifikasyonlar da saptanabilir. İnfiltratif veya restriktif kardiyomyopati de görülen miyokarda ait tipik özellikler görülebilir. Buna ek olarak ekokardiyografide bulunan doppler özelliği sayesinde kaçak akımlar izlenebilir, kalp boşlukları arasındaki basınç farkları ve geçen hacim miktarları hesaplanabilir. Önemli bir başka nokta ise kalbin diyastolik işlevinin ekokardiyografi ile saptanabiliyor olmasıdır.

Doku doppler görüntüleme miyokardın her segmentinin teker teker analizini ve hareketlerinin karşılaştırılmasına izin verir. Genişleme ve kasılma paternlerinin hakkında sağladığı bilgiler çıplak gözle gerçek zamanlı 2 boyutlu görüntülerden anlaşılabilir. Bozulmuş SoV diyastolik fonksiyonları bu yöntemle tespit edilir. Son zamanlarda yeniden eşzamanlandırma tedavisi ve biventriküler pacing hakkında artan ilgi, doku doppleri, eş zamanlı olmayan septum ve lateral duvarın kasılmasının tespitinde kullanılmaya başlamıştır. Bu da sağ ventriküler apeks ve lateral sol ventrikül duvarından uygun zamanlı verilen sinyallerle yeniden eş zamanlı yapılabilir. Sepsiste gelişen kardiyak disfonksiyon ve sağ ventriküler diyastolik fonksiyonların yetmezliğinin tespitinde DDG önemli bir yöntem olarak bizi beklemektedir (182).

## 2.8.Tedavi

### 2.8.1. Sepsis ve Sağ Kalp Yetmezliğinin Yönetimi

#### 2.8.1.1. Başlangıç Resüsitasyonu

Doku hipoperfüzyonu (başlangıç sıvı tedavisinden sonra ısrar eden hipotansiyon ya da kan laktat düzeyi  $\geq 4$  mmol/L) olarak tanımlanan sepsisin indüklediği şoklu bir hastanın protokolle edilmiş resüsitasyonu yapılmalıdır. Resüsitasyona hipoperfüzyon tanımlandığından itibaren başlanmalıdır. Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

- Santral venöz basınç: 8-12 mm Hg
- Ortalama Arteriyel Basınç  $\geq 65$  mmHg
- İdrar çıkışı  $\geq 0,5$  mL/kg/saat
- Santaral venöz (süperior vena kava) oksijen saturasyonu  $\geq 70\%$  ya da miks venöz oksijen saturasyonu  $\geq 65\%$  olmalıdır.

Resüsitasyonun acil serviste septik şoklu hastalarda erkenden başlanmasının faydaları birçok değişik çalışma ile gösterilmiştir (183).

Septik şok ya da ciddi sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde vena kava süperiorun oksijen saturasyonu (ScvO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$  ve miks venöz oksijen saturasyonun (SvO<sub>2</sub>)  $\geq 65\%$ , SVB hedefine sıvı resüsitasyonu ile ulaşılamamışsa, hedefe ulaşmak için hematokriti  $\geq 30\%$  yapmak için eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu (max. 20  $\mu$ g/kg/dak) uygulanması 2008 sepsis kılavuzunda belirtilmiştir. Protokolde ilk hedef ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$

tutmaktır (183). Bunu yapmak için başlangıç sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyonu ve sonra dobutamin uygulanmalıdır.

### **2.8.1. 2. Antibiyotik Tedavisi**

Septik şok ve septik şoksuz ciddi sepsisin ilk saatlerde mümkün olan en kısa zamanda intravenöz (IV) antibiyotik tedavisinin başlanması öneriliyor. Uygun kültürlerin alınması antibiyotik tedavisinden önce alınmalıdır, ancak bu antibiyotik başlamasını geciktirmemelidir. Ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların yönetiminde damar yolu açılması ve agresif sıvı tedavisi ilk önceliktir. Muhtemel bütün patojenlere karşı (bakteriyel/fungal) aktivitesi olan ve infeksiyon kaynağı tahmininde yeterli konsantrasyonda penetre olan bir ya da daha fazla ilacın başlangıçta ampirik olarak kullanılması önerilmektedir. Septik şok varlığında efektif antibiyotik uygulamasında gecikme mortalitede ölçülebilir artışla ilişkilidir (184).

Son zamanlarda hastanın kullandığı antibiyotiklerden genellikle sakınılmalıdır. Klinisyenler oxacillin (methicillin) rezistan staf aureus (ORSA ya da MRSA) prevalansında artma ve virülansının artmasının farkında olmalıdır. Eğer prevalans bariz belirginse ampirik tedavinin yeterliliği sağlanmalıdır (185).

Klinisyen başlangıç tedavisi seçildiği zaman muhtemel patojenlerden birisinin kandidiyemi olabileceğini düşünmelidir. Ampirik antifungal tedavi seçiminde (flukanazol, amfoterisin B ya da ekinokandin) kandida için uygun olacaktır ve azol ilaçlarının uygulamasını sağlayacaktır (186).

Septik şok ya da ciddi sepsis hastalarında tedavi seçiminde küçük bir hata olabileceğinden dolayı antimikrobiyal tedavinin başlangıç seçiminde muhtemel bütün patojenleri kapsayacak şekilde yeterli genişlikte olmalıdır (187). Direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyetleri azaltmak için antimikrobiyal ilaç yönetiminin günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir.

### 2.8.1.3. Kaynak Kontrolü

Belirli bir anatomik enfeksiyon tanısında acil kaynak kontrolü için dikkatli olunmalıdır (nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, intestinal infarktüs gibi). Teşhis mümkün olduğunca çabuk konmalı ya da dışlanmalıdır. İlk 6 saat içinde tanımı yapılmalıdır.

Ağır sepsisle seyreden tüm sepsisli hastalar;

- Bir enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmeli,
- Olası kaynak kontrolü yapılmalı, özellikle abse veya lokal enfeksiyon drene edilmeli,
- Enfekte nekrotik doku debride edilmeli,
- Potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynak ortadan kaldırılmalı ve kontrol altına alınmalıdır.

İntravenöz giriş yerlerindeki aletlerden kaynaklanan, ciddi sepsis veya septik şoka muhtemel kaynak teşkil eden eski yerler, yeni vasküler giriş yerleri açılınca hemen alınmalıdır. Enfeksiyon kaynakları olarak; ampiyem ya da septik artrit gibi derin yer enfeksiyonları, intestinal iskemi ya da nekrotize yumuşak doku enfeksiyonu, kolanjit ya da pyelonefrit, intraabdominal abse ya da gastrointestinal enfeksiyon gibi durumlar akılda tutulmalıdır. Mümkün olan başarılı başlangıç resüsitasyondan sonra enfeksiyon kaynağı kontrol edilmelidir (188).

### 2.8.1.4. Sıvı Tedavisi

Doğal kolloid ya da kristalloidlerden biri ile sıvı resüsitasyonu önerilmektedir. Bir sıvının diğerine üstünlüğünü destekleyecek bulgu yoktur. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde SVB  $\geq$ 8 mmHg (mekanik ventile edilen hastalarda 12 mm Hg) olmasını önerilir. Daha fazla sıvı tedavisi sıklıkla gerekir. Hemodinamik parametreler gözetlenerek (arteryel basınç, kalp

hızı, idrar çıkışı) sıvı tedavisine devam edilmelidir. Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikanın üzerinde 1000 ml üstü kristalloid veya 300-500 ml kolloid başlanılmalıdır. Sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonlu hastalarda daha fazla sıvı uygulamalarına ihtiyaç hissedilebilir.

Hastaların cevapları monitör altında takip edilmeli ve pulmoner ödem gelişimi engellenmelidir. Ciddi sepsisli hastalarda intravasküler sıvı volüm defisitinin derecesi değişkendir. Kapiller sızması olan venodilatasyonlu hastalarda ilk 24 saatte daha fazla sıvı tedavisine ihtiyaç duyarlar. Sıvı alımı ve idrar çıkışı oranları dikkatli takip edilmelidir.

#### **2.8.1.5.Vazopressörler**

Ortalama arter basıncının  $\geq 65$  mmHg olması önerilir. Hipovolemi yeterince çözümlenemediğinde, yaşamı tehdit edici hipotansiyon ve yaşamı desteklemek için vazopressör tedavi kullanılır. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otopregülasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve ortalama düzeyde yeterli sıvı akıcılığını elde etmek adına vazopressör tedavi başlanır (189). OAB 65 mmHg altına ininceye kadar NE doku perfüzyonunu korur (190).

Hem NE hem de dopamin septik şoktaki hipotansiyonu düzeltmek için seçilecek ilk vazopressör ajandır. Septik şokta başlangıç vazopressörleri olarak epinefrin, fenilefrin ya da vasopressin uygulanmamalıdır (185).

Vasopressin 0,03 ünite/dk olarak NE akabinde NE'e ilave edilebilir. NE ya da Dopamine zayıf cevap olduğunda septik şokta epinefrinin ilk alternatif ajan olması gerekir. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılması önerilmez (185).

### **2.8.1.6. İnotropik Tedavi**

Yüksek kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp debisi düşünülen miyokardiyal disfonksiyon varlığında dobutamin infüzyonu uygulanması önerilir. Önceden belirlenmiş supranormal seviyelere kardiyak indeksi artırmak için bir strateji kullanımını önerilmemektedir (185).

### **2.8.1.7. Levosimendan**

Levosimendan, kardiyomiyositlerde troponin-c'ye bağlanarak kalbin kontraktilitesini artıran, kalsiyuma duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla önemli boyutlarda vazodilatasyon sağlar ve fosfodiesteraz enzim üzerinde hafif bir inhibe edici etkisi vardır. Akut kalp yetmezliği dekompanseasyonu olan hastalarda levosimendan infüzyonu kalp debisini ve atım hacmini artırır ve pulmoner kama basıncını, SVD'i ve PVD'i düşürür. Levosimendana hemodinamik yanıt birkaç gün boyunca sürer. Levosimendan dekompanse kronik KY bulunan hastalarda etkili olabilir. İnotropik etkisinin  $\beta$ -adrenerjik uyarıdan bağımsız olması nedeniyle,  $\beta$ -bloker tedavisi uygulanmakta olan hastalarda bir seçenek oluşturmaktadır. Levosimendan tedavisi, özellikle yükleme dozu uygulandıysa kalp hızında hafif bir artışla ve kan basıncında düşüşle bağlantılıdır.

Levosimendan 10 dakikada bolus dozu (3-12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) olarak, ardından da sürekli infüzyonla (24 saat boyunca 0,05-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ ) uygulanabilir. Stabilite doğrulandıktan sonra infüzyon hızı artırılabilir. Sistolik kan basıncının 100 mmHg'nin altında olduğu hastalarda hipotansiyonu önlemek için infüzyon bolus uygulanmaksızın başlatılmalıdır (191).

### **2.8.1.8. Kortikosteroidler**

İntravenöz hidrokortizonun sadece kan basınçları sıvı tedavisi ve vasopresör tedaviye zayıf cevap veren septik şoktaki hastalara verilmesi önerilmektedir. Eğer hidrokortizon

mevcut ise septik şoktaki hastalara deksametazon verilmemelidir. Hidrokortizonun septik şoku tedavi etmek amacı ile şiddetli sepsis ve septik şok da günlük 300 mgr üzerinde kullanmaması tavsiye edilmektedir (185).

#### **2.8.1.9. Recombinant Human Activated Protein (rhAPC)**

Ölüm riski yüksek sepsise bağlı organ yetmezliği olan erişkin hastalarda klinik değerlendirme ile multipl organ yetmezliği olanlarda kontrendikasyonu yok ise rhAPC tedavisi tavsiye edilmektedir (185).

#### **2.8.1.10. Kan Ürünleri Uygulama**

Kan transfüzyonunu doku hipoperfüzyonu oluştuğunda ve hafifletici sebepler olmadığında; myokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalığı ya da laktik asidoz gibi yetişkinlerde Hemoglobin<7,0 gr/dL olduğunda hedef Hemoglobin 7,0-9,0 arası olacak şekilde eritrosit transfüzyonu verilmelidir. Septik hastalarda eritrosit transfüzyonu oksijen sunumunu artırır fakat oksijen tüketimini arttırmaz (192). Septik şokun ilk 6 saatinde ScvO<sub>2</sub>'si düşük olup Hematokrit seviyesi %30 olan hastalarda resüsitasyon protokolüne göre transfüzyon eşiği 7 gr/dL' dir.

Eritropoetin ciddi sepsis durumundaki anemilerde kullanılmamalıdır. Ancak eritrosit üretimini baskılayan renal yetmezlik gibi durumda eritropoetin verilmelidir. Planlanmış invazif prosedürler ya da kanama olmadan pıhtılaşma anormalliklerinde laboratuvar pıhtılaşma testleri doğrulanmadan taze donmuş plazma kullanılmamalıdır (185).

Ciddi sepsisli hastalarda kanama olup olmadığına bakmaksızın trombosit<5.000 ise trombosit süpsansiyonu verilmelidir. Eğer trombosit sayısı 5.000-30.000 arası ise belirgin kanama riski mevcutsa trombosit transfüzyonu düşünülmelidir. Cerrahi ya da invazif girişimler için daha yüksek trombosit sayısı ( $\geq 50.000$ ) gerekmektedir (185).



## **2.8.2. Sepsis ve Sağ Ventriküler Yetmezliğin Destekleyici Tedavisi**

### **2.8.2.1. Sepsisin İndüklediği ALI/ARDS'de Mekanik Ventilasyon**

Akut lung injury (ALI)/ARDS'li hastalarda hedef tidal volüm (TV) ün 6 ml/kg olması gereklidir. Expirasyon sonunda fazla akciğer kollapsından sakınmak için ekspiryum sonu pozitif hava yolu basıncı (PEEP) verilmesi önerilmektedir. PEEP'in 5'den yüksek verilmesinin nedeni akciğer kollapsından kaçınmak içindir (193). Kontrendike olmadıkça ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önlemek için ve aspirasyon riskini azaltmak için mekanik olarak ventile edilen hastaların yatak başının yükseltilmesi ile hastalar korunabilir. Yatakbaşının ortalama 30-45° yükseltilmesi gerekir.

### **2.8.2.2. Sepsiste Sedasyon Analjezi ve Nöromusküler Blokaj**

Mekanik ventilasyondaki sepsisli kritik hastalarda sedasyon gerektiği zaman sedasyon protokollerinin uygulanması önerilmektedir. Mekanik olarak ventile edilen septik hastalar için sedasyon uygulamaları gerekli ise aralıklı bolus sedasyonu veya devamlı infüzyon şeklinde sedasyonu önerilmektedir (185).

Ara vermeyi takiben uzamış nöromusküler blokajın risklerinden dolayı septik hastalarda mümkünse nöromusküler bloke edici ajanlardan kaçınılmasını tavsiye edilmektedir. Eğer nöromusküler ajana devam edilecekse ya intermitant bolus ya da blokajın derinliğini monitörize ederek sürekli infüzyonu önerilmektedir (185).

### **2.8.2.3. Glukoz Kontrolü**

Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) alınan ciddi sepsis ve hiperglisemili hastalara kan glikoz seviyelerini azaltmak için iv insülin tedavisi başlangıç stabilizasyonundan sonra verilmelidir. İnsülin doz uygulamaları için geçerli protokollerin kullanımında hedef glikoz seviyesi <150 mg/dL olmalıdır. Glukoz kalorili kaynak alan iv insülin alan tüm hastaların

insülin infüzyon oranları ve glikoz değerleri stabilizeşinceye kadar her 1-2 saatte monitörize edilmeli, sonrasında 4 saatte bir ölçülmelidir.

YBÜ’de daha uzun süre kalmaların önüne geçmek morbidite ve mortalitede azalmayı sağlamak için ciddi sepsis ve hiperglisemili hastaların başlangıç stabilizasyonundan sonra glikoz kontrol girişimlerinin sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

#### **2.8.2.4. Renal Replasman Tedavisi**

Devamlı renal replasman tedavileri ile intermitant hemodiyalizin ciddi sepsis ve ABY’deki hastalarda eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda devamlı tedavilerin kullanımı sıvı balansı yönetimini kolaylaştırmaktadır (185).

#### **2.8.2.5. Bikarbonat Tedavisi**

Hipoperfüzyonun indüklediği laktik asidemili ( $\text{pH} \leq 7,15$ ) hastalarda; vazopressör gereksinimlerini azaltmak ya da hemodinaminin iyileştirilmesi amacıyla sodyum bikarbonat tedavisinin kullanımı önerilmektedir (185).

#### **2.8.2.6. Derin Ven Trombozu (Dvt) Profilaksisi**

DVT profilaksisi alan ciddi sepsisli hastaların kontrendikasyonu yoksa (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral hemoraji gibi) ya günlük düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ya da günlük 2 veya 3 kez uygulanan düşük doz fraksiyone olmayan heparin (UFH) alması önerilmektedir (185).

Heparin kullanımı için bir kontrendikasyona sahip hastalar eğer kontrendike değilse kademeli kompresyon çorapları ya da intermitant kompresyon cihazları gibi mekanik profilaktik cihaz kullanmalıdır (185).

### **2.8.2.7. Stress Ülser Profilaksisi**

Ciddi sepsisli hastalarda üst gastro intestinal sistem (GİS) kanamalarını önlemek için H2 reseptör blokerleri (Grade 1A) ve proton pompa inhibitörü (PPI) (Grade 1 B) kullanılması stres ülser profilaksisi için önerilmektedir. Üst gastrointestinal sistem kanamasını önlemenin faydası ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde artmış mide pH'sının potansiyel etkilerine karşı korunmadır (185).

### **2.9. Prokalsitonin (PCT)**

Prokalsitonin tiroit bezinin C-hücrelerinde üretilir, kalsitoninin propeptididir. Normalde dolaşımında çok az miktarda bulunur. Sağlıklı kişilerde plazma PCT seviyesi yaklaşık 5-50 pg/mL'dir. Yarı ömrü yaklaşık 22-23 saattir (194). Ama böbrek fonksiyon bozukluğunda yarı ömrü %30 kadar uzayabilir.

PCT ciddi bakteriyel enfeksiyonda yararlı bir biyobelirteçtir ama viral enfeksiyonu göstermez. Eğer enfeksiyon lokalse PCT değeri yükselmez. Enfeksiyon sistemik inflamatuvar cevapla birlikteyse PCT yükselir. PCT ölçümü enfeksiyöz SIRS'ı non-enfeksiyöz SIRS'tan ayırt etmede kullanılabilir. Sepsisi olmayan pnömonili hastalarda ortalama PCT seviyesi 2,4 ng/mL iken sepsisteki hastalarda 31 ng/mL olarak bulunmuştur (195). Sepsis sırasındaki PCT'nin nerede üretildiği tam olarak belli değildir. Ciddi sistemik enfeksiyonlar sırasında PCT muhtemelen tiroit dışı dokularda da üretilmektedir. Endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler mononükleer lökositlerde PCT mRNA ekspresyonunu uyarırlar (196). Böylelikle mononükleer lökositler sepsiste PCT'nin en büyük kaynağını oluştururlar. Dandona ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada tek sefer endotoksin enjeksiyonundan (4ng/kg) 4 saat sonra PCT salgılandığını bildirmişlerdir (197). PCT seviyesi 6 saat sonra tepe

noktasına ulaşır ve yaklaşık 24 saat bu noktada kalır, bu davranış TNF- $\alpha$  ile paralellik gösterir.

Sepsis sırasında PCT'nin patofizyolojik rolü hala tam olarak açıklanabilmiş değildir. Yapılan son çalışmalarda PCT'nin iNOS gen ekspresyonunu ve NO sentezini, endotoksin, TNF- $\alpha$  ve interferon gama gibi in vitro olarak artırdığı bulunmuştur (198).

PCT, otoimmün hastalıklar, ciddi travma, cerrahi, kardiyak cerrahi veya kardiyojenik şok gibi non-infeksiyöz durumlarda da yükselir. İlk reaksiyon infeksiyon sırasında oluşur ama inflamasyon ve doku inflamasyonu da PCT cevabını tetikleyebilir. PCT'nin travma, kardiyopulmoner bypass sonrası ve kardiyojenik şok sırasındaki artışının mekanizması tam olarak bilinmese de sadece barsak mukozasından hipoperfüzyona bağlı bakteri veya endotoksin translokasyonuna bağlı değil doku travması, cerrahi ve sistemik infeksiyona bağlı sitokin stimülasyonuna da bağlı olabileceği düşünülmektedir (199).

## **2.10. C-Reaktif Protein (CRP)**

C-reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenir. İnfeksiyona veya doku inflamasyonuna cevap olarak CRP üretimi özellikle IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinler tarafından uyarılır (200). Sağlıklı bireylerde kandaki seviyesi 10 mg/L'den azdır, bununla beraber hastalık durumunda bu seviye ilk 6-8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra tepe noktası olan 350-400 mg/L'ye ulaşır (201). CRP klasik kompleman yolağını aktive eder ve fagositik hücrelerin fonksiyonunu düzenler. CRP'nin in vivo olarak tam fonksiyonu bilinmemesine rağmen bu özellikleri infeksiyon ajanlarının ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda rol aldığını düşündürmektedir (202).

İnflamasyonun veya doku hasarının gerilemesiyle beraber CRP seviyeleri eliminasyon yarı ömrünün 4-9 saat olması nedeniyle hızla düşer (203). Kan seviyesindeki bu hızlı postinflamatuvar azalma hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlıdır. CRP düzeyi anemi,

polisitemi, protein miktarı, hasta yaşı ve cinsiyetinden etkilenmez. CRP plazma düzeyi >50 mg/L ise enfeksiyona bağlı inflamasyon diğer inflamasyon tiplerinden ayırt edilir. CRP seviyesinin bir önceki güne göre %25 artması büyük ihtimalle sepsisi düşündürür (204).

### **2.11. Kreatin Kinaz MB Formu (CK-MB)**

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB.

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1-2 oranında MB formunu da bulundurur (205). Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur (206). Prostat, dalak, iskelet kasında % 5'den fazla oranlara kadar bulunabilir. CK-MB, akut miyokard infarktüsü sonrası etkilenen kastan dolaşıma salınır. CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CK-MB1 ve CK-MB2. CK-MB miyokard hasarını takiben 3-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24. saatte zirve değerine ulaşır, 48-72 saat içinde de normale döner (207). Kontüzyon, aşırı egzersiz, konvülsiyonlar, intramusküler enjeksiyonlar, pulmoner emboli, elektrik çarpması, kardiyoversiyon, miyokarditler, perikarditler, kalp cerrahisi sonrasında CK-MB yükselebilir. Sepsis gibi tüm vücut fonksiyonlarının etkilendiği hastalıklarda da yüksek seyredebilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidi de klirens azalacağı için CK-MB düzeyleri yüksek bulunabilir (208). CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (209).

## 2.12. Troponin

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin-I (cTnI), Troponin-T (cTnT), Troponin-C (cTnC) (210). cTnI, aktine bağlanarak aktin miyozin etkileşimini inhibe eder. cTnT, tropomiyozine bağlanır. cTnC troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. cTnT ve cTnI iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle cTnT ve cTnI kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir (207,208). cTnI miyokard hasarını izleyen 6-12 saatte, cTnT miyokard hasarını izleyen 3-12saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24 saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır (207,208). Bugün için cTnT ölçümü için tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dakikalık bir sürede yapılabilmektedir. cTnT'nin saptanabilme sınırı 0,04 ng/ml ve üst referans sınırı 0,1 ng/ml'dir (210). Günümüzde en az 18 tane farklı cTnI ölçüm kiti bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında standardizasyonu henüz tam olarak yapılmamıştır. ACC/AHA risk belirleme ölçütlerine göre cTnT'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında olması bile prognostik açıdan orta derecede riski, 0,1ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler (211). cTnI için ise 0,1-1,5 ng/ml orta, 1,5 ng/ml'nin üstü ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir (211).

Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalığı dışı miyokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gözardı edilmemelidir. Troponinlerin yanlış pozitif olduğu durumlar arasında; miyokarditler, perikarditler, kardiyomiyopatiler, kalp yetmezliği (kompanze olsa bile), pulmoner emboli, göğüs travması, kalp cerrahisi, kardiyoversiyon-kardiyak ablasyon, implante edilebilir kardioverter defibrilatör şokları, sepsis, rabdomiyoliz, kronik böbrek yetmezliği, amiloidoz, akut nörolojik hastalık, hipotiroidi sayılabilir (212).

Kardiyak troponinler (cTnT ve cTnI) miyokard hücre hasarına işaret eden en özgül ve duyarlı laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde akut miyokard infarktüs tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (213). Yeni akut miyokard infarktüs tanımlamasında iskemi varlığında serumda CK-MB değerlerindeki yükselme eşlik etsin veya etmesin kardiyak troponin değerlerinin yükselmesi temel tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. AHA/ACC ve ESC'nin ST yükselmesiz akut koroner sendromlar ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısallık, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (214).

### **2.13. Laktat**

Laktatın biyokimyasal yapısı değerlendirildiğinde alfa hidroksil radikalının molekül üzerinde aldığı pozisyonuna göre D ve L-laktat olarak adlandırılan iki izomeri vardır. Her iki izomer de anaerobik metabolizma ürünü olan piruvatın spesifik bir laktat dehidrogenaz aracılığıyla indirgenmesi sonucunda ortaya çıkar. Memelilerde sadece L-laktat dehidrogenaz bulunması nedeniyle, hücresel düzeyde hipoksinin bir sonucu olarak piruvatın bu enzim aracılığı ile yıkımı sonucunda L-laktat ortaya çıkar. İskemi sırasında oluşan laktat sadece dışarıdan alınan glukozdan değil aynı zamanda miyokardiyal glikojen kaynaklıdır (215). İskemiye maruz kalmış alanlarda, artmış glukoz alınımı ve glukozun laktata çevrilmesiyle, salınımı mevcut iken perfüzyonu bozulmamış alanlarda, laktatın alınması ve kullanılması mümkündür(216).

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mol/kg/saattir(1300 mmol/gün). Laktatı temizleyen major organlar ise, %50 karaciğer ve %30 böbrektir. Kalp de laktat kullanımına katılır. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevrilir. Aköz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H<sup>+</sup> iyonuna dissosiyasyon olur (pH 7,4'de

pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO<sub>3</sub> tarafından tamponlanır. Normalde miyokard koroner sistemle sunulan laktatın %20-60'ını alarak aerobik olarak enerji elde etmede kullanır. Klinik olarak %10'dan az miyokardiyal laktat kullanımı iskeminin belirleyicisi olarak kullanılır(217).

Laktat üretiminde artış hiperlaktatemi (Laktat >2,2 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu sınıflandırma olayı basite indirgemektedir, oysa sepsis gibi kritik hastalardaki problem genellikle multifaktöryeldir(218).



### **3. MATERYAL VE METOD**

Çalışmamız 01Temmuz 2011 - 30 Mayıs 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servise başvuran ya da Acil Kritik Yoğun Bakım Servisinde takip ve tedavi edilen sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu erişkin hastalarda prospektif olarak yapıldı.

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Hastalar Uluslararası Sepsis Konferansı kriterlerine (173) uygun olarak sepsis ve ciddi sepsis-septik şok grubu olarak ikiye ayrıldı. Onsekiz yaş altı hastalar, gebeler, romatolojik problemlili hastalar, kalp yetmezliği öyküsü olanlar, akut koroner sendrom geçirenler, kronik karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Kontrol grubu yaş aralığı uygun gönüllü sağlıklı kişiler arasından seçildi.

#### **3.2. Materyallerin toplanması**

Çalışma grubuna alınan hastalar YBÜ'ne yatışından itibaren günlük vizitlerle takip edildi. Hastaların isim, yaş,cinsiyet, ateş, oAB, nabız, solunum sayısı, glaskow koma skalası (GKS),yatış süresi, kültür sonuçları, WBC, CRP, PCT, laktat, CK-MB, cTnI değerleri standart formlara ilk kabulündeki değerleri kaydedildi. Sepsis, ciddi sepsis veya septik şok gruplarından 1. saatinde 5-7 ml kan örnekleri alındı.

#### **3.3. Ekokardiyografi**

Tüm olgulara Philips Envisor C HD ekokardiyografi cihazı (Philips Medical system, Andover, Massachusetes, USA) ile 2-4 MHz (Philips S4-2 broadband sector array) transducer kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Hastalar sol dekübit pozisyonda incelendi. Değerlendirmeler, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört-boşluk ve iki-boşluk görüntüleri alınarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği ölçütlerine göre yapıldı (219).Apikal 4-boşluk görüntülerde sol ventrikül diyastol sonu hacimleri ve sistol sonu hacimleri ölçülerek

modifiye Simpson's metodu ile EF ölçüldü. Hastaların PAB, DSC, SSC, IVS, Post, SoA, Aort değerleri ölçülüp kaydedildi.

Apikaldeki 4 boşluk görüntülemeye mitral E ve A velositelerine DZ ölçüldü, daha sonra DDG imleci SoV lateral, septum, anterior ve inferior duvarına, mitral annulusun 1cm apikaline yerleştirildi. Sistolik (Sm) velosite, erken (Em) ve geç (Am) diyastolik miyokardiyal velosite her segment için ölçüldü. Dört duvarında ortalama Sm, Em ve Am velositeleri belirlendi. Sol ventrikülün mitral E/A ve mitral E/Em oranları hesaplandı. IVKZ(Am'nin sonundan Sm'nin başlangıcı arasındaki süre), EZ (Sm süresi) ve IVGZ(Sm'nin sonundan Em'nin başlangıcı arasındaki süre) tüm duvarlar için ölçüldü. Sol ventrikül Tei indeksi değeri IVKZ ve IVGZ'ı toplamının EZ'na oranı olarak hesaplanmıştır (220). Tüm dört duvarın Tei indeksi hesaplandı.

SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, DDG imleci apikal 4 boşluk görüntüde triküspit annulusun 1 cm apikalinde SğV serbest duvar üzerine yerleştirildi ve Sm, Em, Am velositeleri ölçüldü ayrıca IVKZ, EZ ve IVGZ değerleri kaydedildi. Sağ ventriküler Tei indeksi  $IVKZ+IVGZ/EZ$  oranı ile hesaplandı. (221)

100 mm/sn tarama hızındaki 5-10 kardiyak döngüdeki velosite değerleri kaydedildi.

### **3.3. Çalışılan Belirteçler**

#### **3.3.1. Prokalsitonin Ölçümü**

Acil serviste değerlendirilip sepsis tanısı konan hastalardan 1. saatte; 2 ml 1 tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar biyokimya laboratuvarında Nüve NF 1200® cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra prokalsitonin düzeyleri Maglumi 1000 cihazında kemilüminesans yöntemiyle 20 dakikada çalışıldı.

#### **3.3.2. CRP Düzeyinin ölçümü:**

Sepsis tanısı konan hastalardan 1. saatte; 2 ml 1 tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar biyokimya laboratuvarında Nüve NF 1200® cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonraserumdan Abbott Architect C16000 cihazında immünoturbidimetrik metotla çalışıldı.

#### **3.3.3. Laktat**

Serum laktat incelemesi için 2 cc arteriyel kan heparinli tüpe konarak buz aküsü içinde laboratuara gönderildi. Laboratuarda laktat Siemens 1245 marka kan gazı cihazında çalışıldı. Laktat'ın referans aralığı0,2-2,2mmol/L olarak belirtildi.

#### **3.3.4. Troponin-I**

Sepsis tanısı konan hastalardan 1. saatte; 2 ml 1 tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar biyokimya laboratuvarında Nüve NF 1200® cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra Troponin-I düzeyleri Beckmen Coulter DXI 800 cihazında kemilüminesans yöntemiyle 20 dakikada çalışıldı.

### **3.3.5. CK-MB**

Sepsis tanısı konan hastalardan 1. saatte; 2 ml 1 tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar biyokimya laboratuvarında Nüve NF 1200® cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra CK-MB düzeyleri Beckmen Coulter DXI 800 cihazında kemilüminesans yöntemiyle 20 dakikada çalışıldı. Elde edilen sonuçlar kaydedildi.

### **3.3.6. WBC**

Sepsis tanısı konan hastalardan 1. saatte; 2 ml 1 tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar 22 parametre hemogram yapan Abbot cell dyne 3700 cihazı ile bakıldı.

## **3.4. İstatistiksel Hesaplamalar**

Bu çalışmadan elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $ort \pm SD$ ) cinsinden verildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler tanımlayıcı istatistikler ve grupların karşılaştırılmasında nonparametrik veriler için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Veriler Portable PASW Statistics 18 bilgisayar paket programında elektronik ortama aktarılmış ve analiz edilmiştir. Numerik veriler sonuç yönünden karşılaştırıldı. Sonuca göre farklı parametrelerin sonuçla ilişkisini ortaya koymak için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Septik şok ve sepsis bulguları ile numerik parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, T testi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız 01 Temmuz 2011 - 30 Mayıs 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servise başvuran ya da Acil Kritik Yoğun Bakım Servisinde takip ve tedavi edilen sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda prospektif olarak yapıldı. Kontrol grubu olarak yaş grupları açısından benzer gönüllü sağlıklı kişiler alındı. 24 sepsis, 31 ciddi sepsis ve septik şoklu iki grup ve 28 kişilik kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 83 olgu dahil edildi. Grupların % 43,6'sı (n:24) sepsis iken, % 56,4'ü (n:31) ciddi sepsis ve septik şok hastası idi. Ayrıca ilk 28 günde ölen 27 hasta, 28 günden fazla yaşayan 28 hasta olacak şekilde de karşılaştırma yapıldı.

24 sepsisli hastanın yaş ortalaması  $63,8 \pm 19,3$  iken 31 ciddi sepsis septik şoklu hastanın yaş ortalaması  $69,4 \pm 16,9$  kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $59,4 \pm 18,3$ 'tü. Sepsis ve septik şok grubu arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Sepsisli hastaların 12'si (%50) kadın, 12'si (%50) erkekti. Ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların 17'si (%54,9) kadın, 14'ü (%45,1) erkekti. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok grubu arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Epidemiyolojisi

<b>Epidemiyolojik Özellikler</b>	<b>Sepsis (n=24)</b>	<b>Ciddi Sepsis ve Septik Şok (n=31)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=28)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Yaş</b>	$63,8 \pm 19,3$	$69,4 \pm 16,9$	$59,4 \pm 18,3$	$>0,05$
<b>Kadın</b>	n=12 (%50)	n=17 (%54,9)	n=14(%50)	$>0,05$
<b>Erkek</b>	n=12 (%50)	n=14 (%45,1)	n=14(%50)	$>0,05$

Sepsisli hastaların nabız ortalaması  $111,2 \pm 17,4$ /dk iken ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama nabızı  $117,1 \pm 20,5$ /dk idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Sepsisli hastaların ateş ortalaması  $38,2\pm 0,6$  °C iken ciddi sepsis septik şoklu hastaların ateş ortalaması  $39,1\pm 1,4$ °C idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Sepsisli hastaların ortalama solunum sayısı  $21,1\pm 7,7$ /dk iken ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama solunum sayısı  $24,7\pm 7,2$ /dk idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Sepsisli hastaların ortalama GKS değeri  $12,2\pm 4,1$  iken septik şoklu hastaların ortalama GKS değeri  $11,2\pm 3,8$  idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Sepsis ve septik şoklu hastaların tansiyonları değerlendirildiğinde oAB değeri sepsis hastalarında  $87,1\pm 12,8$  mmHg iken ciddi sepsis septik şoklu hastalarda  $59,7\pm 13,7$  mmHg idi. Bu fark anlamlıydı ve sepsisin ciddiyetinin artmasıyla oAB'ta düşüş olduğu tespit edildi (Tablo 11).

**Tablo 11** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Gruplarında Klinik

<b>Klinik</b>	<b>Sepsis (n=24)</b>	<b>Ciddi Sepsis ve Septik Şok (n=31)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Ateş°C</b>	$38,2\pm 0,6$	$39,1\pm 1,4$	$>0,05$
<b>Nabız</b>	$111,2\pm 17,4$	$117,1\pm 20,5$	$>0,05$
<b>Solunum sayısı</b>	$21,1\pm 7,7$	$24,7\pm 7,2$	$>0,05$
<b>oABmmHg</b>	$87,1\pm 12,8$	$59,7\pm 13,7$	$<0,05$
<b>GKS</b>	$12,2\pm 4,1$	$11,2\pm 3,8$	$>0,05$

**oAB:** ortalama arteriyel basınç, **GKS:** glaskow koma skalası

Gruplar değerlendirildiğinde tanı olarak en sık %49 pnömosepsis, ikinci sıklıkta %25 ürosepsis ve %16'sındanda üropnömosepsis kombine idi.

Toplam 55 hastanın %61'inde kültüründe üreme oldu, %39'unda üreme olmadı. Sepsis grubunda %58,8 hastanın kültüründe üreme varken, ciddi sepsis septik şok grubunda üreme oranı %63,6 idi.

Kültürlerde en sık üreyen patojen %54,1 ile *Acinetobacter baumani* idi. İkinci sıklıkla üreyen %25 ile Koagülaz Negatif *S. Aureus* ve sırasıyla % 20,8 *Enterokokus* ve %16,6 ile *E. coli* ve *S. Aureus* idi.

24 sepsisli hastanın ortalama hastanedeki takip süresi  $14,25\pm 8,62$  gün iken, 31 ciddi sepsis septik şoklu hastanın ortalama takip süresi  $17,29\pm 30,26$  gün idi.

Sepsisli hastaların ortalama kan WBC sayısı  $16,8\pm 10,8\times 10^9/L$  iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan WBC sayısı  $16,9\pm 9,2\times 10^9/L$  idi.

Sepsisli hastaların ortalama kan CRP seviyesi  $92,6\pm 32,0$  mg/L iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan CRP seviyesi  $93,5\pm 24,5$  mg/L idi. Sepsisli hastaların ortalama kan PCT seviyesi  $23,0\pm 36,2$  ng/mL iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan PCT seviyesi  $28,7\pm 33,7$  ng/mL idi. CRP ve PCT seviyeleri sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olarak yükselse de elde edilen veriler anlamlı bulunmadı.

Sepsisli hastaların ortalama kan CK-MB seviyesi  $4,45\pm 5,5$  ng/mL iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan CK-MB seviyesi  $6,99\pm 7,1$  ng/mL idi. Sepsisli hastaların ortalama kan cTnI seviyesi  $0,17\pm 0,35$  ng/mL iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan cTnI seviyesi  $0,36\pm 0,85$  ng/mL idi. Bu farklar anlamlı bulundu. Kardiyak belirteçler sepsisin şiddetinin artması ile doğru orantılı olarak yükseldiği tespit edildi.

Sepsisli hastaların ortalama kan laktat düzeyi  $1,81\pm 0,85$  mmol/L iken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların ortalama kan laktat düzeyi  $3,08\pm 2,0$  mmol/L idi. Bu fark anlamlı bulundu ve sepsisin ciddiyetinin artması ile laktat düzeyinin yükseldiği gözlemlendi (Tablo 12).

**Tablo 12** Sepsis ve Ciddi Sepsis Septik Şok Gruplarında Belirteçler

Belirteç	Sepsis (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok (ort±std)	P Değeri
WBC×10 <sup>9</sup> /L	16,8±10,8	16,9±9,2	>0,05
CRPmg/L	92,6±32,0	93,5±24,5	>0,05
PCTng/mL	23,0±36,2	28,7±33,7	>0,05
CK-MBng/mL	4,45±5,5	6,99±7,1	<0,05
cTnIng/mL	0,17±0,35	0,36±0,85	<0,05
Laktatmmol/L	1,81±0,85	3,08±2,0	<0,05

WBC: beyaz kan hücresi,CRP: c-reaktif protein,PCT: prokalsitonin,CK-MB: kreatin kinaz MB formu,cTnI: Troponin-I

Yapılan ekokardiyografi parametrelerinde ortalama SoVEF değeri sepsisli hasta grubunda %60,0±4,5 iken ciddi sepsis septik şok grubunda %59,29±4,9 kontrol grubunda ise %62,86±2,9 idi. Kontrol grubunun SoVEF değeri diğer iki sepsisli hasta grubuna göre anlamlı bulundu. Çalışmamızda SoVEF değeri ≥%50 olan hastaları aldığımız için sepsis ciddiyeti ile arasında bir ilişki tespit edilemedi.

PAB sepsisli hasta grubunda 28,17±8,1 mmHg iken ciddi sepsis septik şok grubunda 30,58±8,4 mmHg kontrol grubunda ise 24,75±4,6 mmHg idi. Ciddi sepsis ve septik şoklu hasta grubunda PAB değerinin sepsis grubu ve kontrol grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu. Sepsisin ciddiyeti arttıkça PAB’ta yükselme olduğu tespit edildi.

DŞÇ sepsisli hasta grubunda 4,39±0,48 cm iken ciddi sepsis septik şok grubunda 4,50±0,46 cm kontrol grubunda ise 4,53±0,32 cm idi. SSÇ sepsisli hasta grubunda 2,62±0,59 cm iken ciddi sepsis septik şok grubunda 2,84±0,57 cm kontrol grubunda ise 2,72±0,29 cm idi. SoA çapı sepsisli hasta grubunda 3,46±0,58 cm iken ciddi sepsis septik şok grubunda 3,66±0,75 cm kontrol grubunda ise 3,51±0,32 cm idi. Bu 3 değerinin sepsisin ciddiyeti ile arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 13).



**Tablo 13**Sepsiste Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri*
SoVEF%	62,86±2,9	60,0±4,5 <sup>a</sup>	59,29±4,9 <sup>a</sup>	<0,05
PABmmHg	24,75±4,6	28,17±8,1	30,58±8,4 <sup>a</sup>	<0,05
DSÇcm	4,53±0,32	4,39±0,48	4,50±0,46	>0,05
SSÇcm	2,72±0,29	2,62±0,59	2,84±0,57	>0,05
SoAcm	3,51±0,32	3,46±0,58	3,66±0,75	>0,05

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre p<0.05

**SoVEF:** sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **PAB:** pulmoner arteriyel basınç, **DSÇ:** diyastol sonu çap, **SSÇ:** sistol sonu çap, **SoA:** sol atrium çapı

Ekokardiyografi ile bakılan mitral E velositesi sepsisli hasta grubunda 73,28±18,6 cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda 70,12±20,5 cm/sn kontrol grubunda ise 71,85±12,0 cm/sn idi. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Mitral A velositesi sepsisli hasta grubunda 80,02±28,0 cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda 68,59±29,9 cm/sn kontrol grubunda ise 68,36±18,0 cm/sn idi. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Mitral E/A oranı sepsisli hasta grubunda 1,03±0,42 iken ciddi sepsis septik şok grubunda 1,21±0,54 kontrol grubunda ise 1,13±0,36 idi. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DZ ise sepsisli hasta grubunda 145,2±54,1 ms iken ciddi sepsis septik şok grubunda 134,8±48,2 ms kontrol grubunda ise 151,5±32,6 ms idi. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14**Sepsiste Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri
Mitral Ecm/sn	71,85 ±12,0	73,28±18,6	70,12±20,5	>0,05
Mitral Acm/sn	68,36±18,0	80,02±28,0	68,59±29,9	>0,05
Mitral E/A	1,13±0,36	1,03±0,42	1,21±0,54	>0,05
DZ ms	151,5±32,6	145,2±54,1	134,8±48,2	>0,05

DZ: deselerasyon zamanı

Sol ventriküle yönelik yapılan DDG ile lateral Sm velositesisepsisli hasta grubunda 8,94±2,30 cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda 7,68±1,86 cm/sn kontrol grubunda ise 10,50±1,98 cm/sn idi. Tüm sepsisli hastalarda lateral Sm velositesinin kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu. Bu sepsiste gelişen SoV sistolik disfonksiyonun bir göstergesidir.Sepsisin şiddetine göre lateral Sm velositesinde düşme görülsede bu durum iki sepsis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lateral Em velositesisepsisli hasta grubunda 8,43±2,50 cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda 9,10±3,34 cm/sn kontrol grubunda ise 11,09±3,85 cm/sn idi. Lateral Em velositesitüm sepsis hastalarında düşüş göstersedesadece sepsis grubundaki düşük değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulundu.Buda sepsiste gelişen SoV diyastolik disfonksiyonunun bir göstergesidir.

Mitral E/Lateral Em oranı sepsisli hasta grubunda 10,20±3,71 iken ciddi sepsis septik şok grubunda 11,77±5,51 kontrol grubunda ise 8,42±2,80 idi. Tüm sepsisli hastalarda bu oran artsadaciddi sepsis septik şok grubunda daha yüksek çıktı ve kontrol grubuna göre anlamlı bulundu.Bu orandaki yükselme sepsiste gelişen SoV diyastolik disfonksiyonun bir göstergesidir.

Septum Sm velositesisepsisli hasta grubunda  $8,51\pm 2,66$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $6,94\pm 1,71$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,24\pm 1,57$  cm/sn idi. Sepsisin şiddetine göre septum Sm velositesindeki düşme hem iki sepsis grubu arasında hem de kontrol grubu arasında anlamlı bulundu. Bu bize sepsiste gelişen ve ciddiyetine göre artan sistolik disfonksiyonun bir göstergesidir.

Septum Em velositesisepsisli hasta grubunda  $7,66\pm 2,28$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $6,88\pm 2,74$  cm/sn kontrol grubunda ise  $9,10\pm 2,33$  cm/sn idi. Septum Em velositesi tüm sepsis hastalarında düşse de ciddi sepsis septik şok grubundaki düşük değeri anlamlı bulundu. Bu da bize sepsisin ciddiyeti ile gelişen diyastolik disfonksiyonun derecesi arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Mitral E/Septum Em oranı sepsisli hasta grubunda  $9,52\pm 4,03$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $8,76\pm 4,09$  kontrol grubunda ise  $7,13\pm 2,45$  idi. Tüm sepsis hastalarında bu oran yükselse de sadece sepsis grubunda ki yükseklik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Anterior Sm velositesisepsisli hasta grubunda  $8,78\pm 3,83$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $7,35\pm 2,00$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,05\pm 1,72$  cm/sn idi. Tüm sepsis hastalarında anterior Sm velositesi azalsada ciddi sepsis septik şok grubundaki azalma kontrol istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Anterior Em velositesisepsisli hasta grubunda  $7,98\pm 2,58$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $7,26\pm 2,34$  cm/sn kontrol grubunda ise  $9,38\pm 3,03$  idi. Anterior Em velositesi tüm sepsis hastalarında düşse de sadece ciddi sepsis septik şok grubundaki düşme anlamlı bulundu.

Inferior Sm velositesisepsisli hasta grubunda  $9,22\pm 2,18$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $8,02\pm 2,15$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,37\pm 1,50$  cm/sn idi. Tüm sepsis

hastalarında inferior Sm velositesi azalsada ciddi sepsis septik şok grubundaki azalma kontrol grubuna göre anlamlı bulundu.

İnferior Em velositesisepsisli hasta grubunda  $8,60\pm 2,70$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $8,22\pm 2,84$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,33\pm 2,77$  cm/sn idi. İnfierior Em velositesi tüm sepsis hastalarında düşse de ciddi sepsis septik şok grubundaki düşüş anlamlı bulundu (Tablo 15).

**Tablo 15**Sepsiste Grupların DDG ile Sol Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri*
Lateral Smcm/sn	10,50±1,98	8,94±2,30 <sup>a</sup>	7,68±1,86 <sup>a</sup>	<0,05
Lateral Emcm/sn	11,09±3,85	8,43±2,50 <sup>a</sup>	9,10±3,34	<0,05
Mitral E/Lateral Em	8,42±2,80	10,20±3,71	11,77±5,51 <sup>a</sup>	<0,05
Septum Smcm/sn	10,24±1,57	8,51±2,66 <sup>b</sup>	6,94±1,71 <sup>a</sup>	<0,05
Septum Emcm/sn	9,10±2,33	7,66±2,28	6,88±2,74 <sup>a</sup>	<0,05
Mitral E/Septum Em	7,13±2,45	9,52±4,03 <sup>a</sup>	8,76±4,09	<0,05
Anterior Smcm/sn	10,05±1,72	8,78±3,83	7,35±2,00 <sup>a</sup>	<0,05
Anterior Emcm/sn	9,38±3,03	7,98±2,58	7,26±2,34 <sup>a</sup>	<0,05
İnferior Smcm/sn	10,37±1,50	9,22±2,18	8,02±2,15 <sup>a</sup>	<0,05
İnferior Emcm/sn	10,33±2,77	8,60±2,70	8,22±2,84 <sup>a</sup>	<0,05

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre p<0.05

<sup>b</sup>Hem kontrol grubuna göre hem de sepsis ve ciddi sepsis sepiik şok grubuna göre p<0.05

Lateral serbest duvar Tei indeksi sepsis grubunda  $0,67\pm 0,23$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,73\pm 0,24$  kontrol grubunda ise  $0,57\pm 0,09$  idi. Tüm sepsis hastalarında yükselmede ciddi sepsis septik şok grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu.

Septum duvarı Tei indeksi sepsis grubunda  $0,68\pm 0,21$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,63\pm 0,15$  kontrol grubunda ise  $0,59\pm 0,10$  idi.

Anterior serbest duvarı Tei indeksi sepsis grubunda  $0,67\pm 0,18$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,74\pm 0,32$  kontrol grubunda ise  $0,60\pm 0,11$  idi.

Inferior serbest duvarı Tei indeksi sepsis grubunda  $0,57\pm 0,14$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,60\pm 0,15$  kontrol grubunda ise  $0,59\pm 0,08$  idi.

4 serbest duvarın ortalaması ile yapılan Tei indeksinde sepsis grubunda  $0,65\pm 0,15$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,67\pm 0,17$  kontrol grubunda ise  $0,59\pm 0,07$  idi. Tüm sepsis hastalarında Tei indeksi ortalaması yükselmesi ve ciddi sepsis septik şok grubundadaha da yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak bu artış anlamlı bulunmadı(Tablo 16).

**Tablo 16**Sepsiste Grupların DDG ile Sol Ventrikül Tei İndekslerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri*
Lateral Tei indeksi	$0,57\pm 0,09$	$0,67\pm 0,23$	$0,73\pm 0,24^a$	$<0,05$
Septum Tei indeksi	$0,59\pm 0,10$	$0,68\pm 0,21$	$0,63\pm 0,15$	$>0,05$
Anterior Tei indeksi	$0,60\pm 0,11$	$0,67\pm 0,18$	$0,74\pm 0,32$	$>0,05$
İnferior Tei indeksi	$0,59\pm 0,08$	$0,57\pm 0,14$	$0,60\pm 0,15$	$>0,05$
Tei indeksi ortalaması	$0,59\pm 0,07$	$0,65\pm 0,15$	$0,67\pm 0,17$	$>0,05$

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre  $p<0,05$

DDG ile bakılan sağ ventrikülde Sm velositesi sepsis grubunda  $14,05\pm 3,06$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $11,74\pm 4,10$  cm/sn kontrol grubunda ise  $15,08\pm 2,07$  cm/sn idi. Tüm sepsis hastalarında düşmesine rağmen sadece ciddi sepsis septik şok grubunda ki düşüklük anlamlı bulundu.Bu da sepsiste gelişen ve ciddiyeti ile artan SğV sistolik disfonksiyonun bir göstergesidir.

Sağ ventrikül Em velositesi sepsis grubunda  $11,74\pm 2,65$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $10,41\pm 3,99$  cm/sn kontrol grubunda ise  $11,89\pm 2,45$  cm/sn idi. Bu fark anlamlı çıkmadı.

Sağ ventrikül Am velositesi sepsis grubunda  $15,06 \pm 4,48$  cm/sn iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $13,59 \pm 5,02$  cm/sn kontrol grubunda ise  $16,74 \pm 4,68$  cm/sn idi. Tüm sepsisli hastalarda düşüde ciddi sepsis septik şok grubunda düşük çıkması anlamlı bulundu. Bununla da sepsiste gelişen ve ciddiyeti ile giderek artan SğV diyastolik disfonksiyonu tespit ettik.

Sağ ventrikül Tei indeksi sepsis grubunda  $0,59 \pm 0,16$  iken ciddi sepsis septik şok grubunda  $0,58 \pm 0,17$  kontrol grubunda ise  $0,49 \pm 0,06$  idi. Tüm sepsis hastalarında yüksek çıkması kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulundu. Buda sepsiste gelişen SğV diyastolik disfonksiyonu kanıtlamaktadır (Tablo 17).

**Tablo 17** Sepsiste Grupların DDG ile Sağ Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri*
SğV Smcm/sn	$15,08 \pm 2,07$	$14,05 \pm 3,06$	$11,74 \pm 4,10^b$	<0,05
SğV Emcm/sn	$11,89 \pm 2,45$	$11,74 \pm 2,65$	$10,41 \pm 3,99$	>0,05
SğV Amcm/sn	$16,74 \pm 4,68$	$15,06 \pm 4,48$	$13,59 \pm 5,02^a$	<0,05
SğV Tei indeksi	$0,49 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,16^a$	$0,58 \pm 0,17^a$	<0,05

\*Kontrol grubuna göre  $p < 0,05$ , <sup>b</sup>Kontrolve sepsis grubuna göre  $p < 0,05$

Tüm sepsis hastalarını ilk 28 günde ölen ve 28 günden fazla yaşayanlar olarak iki gruba ayırırsak ölen grubun yaş ortalaması  $64,41 \pm 20,27$  yaşayan grubun ise  $69,54 \pm 15,29$  idi. 27 ölen hastanın 15'i (%55,6) kadın, 12'si (%44,4)erkekti. 28 yaşayan hastanın 14'ü (%50) kadın, 14'ü (%50) erkekti (Tablo 18).

**Tablo 18** Ölen ve Yaşayan Sepsisteki Hastaların Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik Özellikler	Yaşayan (n=28)	Exitus (n=27)	Kontrol Grubu (n=28)	P Değeri
Yaş	$69,54 \pm 15,29$	$64,41 \pm 20,27$	$59,4 \pm 18,3$	>0,05
Kadın	n=14 (%50)	n=15 (%55,6)	n=14(%50)	>0,05
Erkek	n=14 (%50)	n=12 (%44,4)	n=14(%50)	>0,05

Sepsisli hastaların %25'i ilk 28 günde hayatını kaybederken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların %68'i ilk 28 günde hayatını kaybetti. Toplam 55 hastanın 27 (%49) tanesi ilk 28 günde öldü. Sepsisli hastalardaki ilk 28 günlük mortalite ciddi sepsis septik şoklu hastalara göre daha düşük bulundu. Bu durum sepsisin ciddiyetinin artması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterir (Tablo 19).

**Tablo 19**SepsisteGrupların Prognozla İlişkisi

Prognoz	Sepsis Grubu(n=24)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (n=31)	P Değeri
<b>İlk 28 Günde Exitus</b>	n=6 (%25)	n=21 (%68)	P<0,05
<b>28 Günden Fazla Yaşayan</b>	n=18 (%75)	n=10 (%32)	P<0,05

Ölen hastaların ortalama ateşi  $38,8\pm 0,8^{\circ}\text{C}$  iken yaşayan hastaların ortalama ateşi  $38,5\pm 1,2^{\circ}\text{C}$  idi. Anlamlı bir fark yoktu.

Ölen hastaların ortalama nabızı  $124,7\pm 14,8/\text{dk}$  iken yaşayan hastaların ortalama nabızı  $104,7\pm 18,2/\text{dk}$  idi. Sepsiste nabızı yüksek çıkması mortalite ile ilişkili bulundu.

Ölen hastaların ortalama solunum sayısı  $25,2\pm 6,8/\text{dk}$  iken yaşayan hastaların ortalama solunum sayısı  $21,1\pm 7,8/\text{dk}$  idi. Solunum sayısının yüksek çıkması mortalite ile ilişkili bulundu.

Ölen hastaların  $\text{OAB}'\text{i}$   $65,8\pm 19,5$  mmHg iken yaşayan hastaların  $77,3\pm 17,0$  mmHg idi.  $\text{OAB}'\text{i}$ 'nin düşmesi sepsis mortalitesi ile yakından ilişkili bulundu.

Ölen hastaların ortalama GKS  $9,41\pm 3,9$  iken yaşayan hastaların ortalama GKS  $13,8\pm 2,4$  idi. GKS'nin düşmesi mortaliteyle yakından ilişkili bulundu (Tablo 20).

**Tablo 20** Ölen ve Yaşayan Sepsisteki Hastalarda Klinik

Klinik	Yaşayan (n=28)	Exitus (n=27)	P Değeri
Ateş°C	38,5±1,2	38,8±0,8	>0,05
Nabız	104,7±18,2	124,7±14,8	<0,05
Solunum sayısı	21,1±7,8	25,2±6,8	<0,05
oKB mmHg	77,3±17,0	65,8±19,5	<0,05
GKS	13,8±2,4	9,41±3,9	<0,05

oAB: ortalama arteriyel basınç, GKS: glaskow koma skalası

Ölen 27 hastada ortalama WBC sayısı  $17,50 \pm 8,02 \times 10^9/L$  iken yaşayan 28 hastada ortalama WBC sayısı  $16,32 \pm 11,52 \times 10^9/L$  idi. Bu fark anlamlı bulunmadı.

Ölen hastalarda ortalama CRP seviyesi  $96,52 \pm 21,51 mg/mL$  iken yaşayan hastalarda ortalama CRP seviyesi  $90,70 \pm 32,86 mg/mL$  idi. Ölen hastalarda ortalama PCT seviyesi  $20,81 \pm 27,37 ng/mL$  iken yaşayan hastalarda ortalama PCT seviyesi  $31,55 \pm 40,26 ng/mL$  idi. Bu farklar anlamlı bulunmadı. CRP ve PCT'nin sepsis hastalarında mortaliteyi tahmin etmede yetersiz olduğu tespit edildi.

Ölen hastalarda ortalama CK-MB seviyesi  $6,64 \pm 7,56 ng/mL$  iken yaşayan hastalarda ortalama CK-MB seviyesi  $5,14 \pm 5,53 ng/mL$  idi. Ölen hastalarda ortalama cTnI seviyesi  $0,33 \pm 0,87 ng/mL$  iken yaşayan hastalarda ortalama cTnI seviyesi  $0,23 \pm 0,43 ng/mL$  idi. Sepsis hastalarında cTnI seviyesinin yüksek çıkması sepsisteki kardiyak hücre yıkımını ve miyokardiyal disfonksiyonu desteklemekte ve mortalite ile yakından ilişkili olduğunu da göstermektedir.

Ölen hastalarda ortalama laktat seviyesi  $2,75 \pm 1,66 mmol/L$  iken yaşayan hastalarda ortalama laktat seviyesi  $2,31 \pm 1,76 mmol/L$  idi, ölen hastalarda laktat seviyesi yaşayanlara göre yüksek çıksada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 21).



**Tablo 21**Sepsiste Ölen ve Yaşayan Hasta Gruplarında Belirteçler

Belirteç	Yaşayan (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri
WBC×10 <sup>9</sup> /L	16,32±11,52	17,50±8,02	>0,05
CRPmg/mL	90,70±32,86	96,52±21,51	>0,05
PCT ng/mL	31,55±40,26	20,81±27,37	>0,05
CK-MBng/mL	5,14±5,53	6,64±7,56	>0,05
cTnIng/mL	0,23±0,43	0,33±0,87	<0,05
Laktatmmol/L	2,31±1,76	2,75±1,66	>0,05

**WBC:** beyaz kan hücresi,**CRP:** c-reaktif protein,**PCT:** prokalsitonin,**CK-MB:** kreatin kinaz MB formu,**cTnI:** Troponin-I

Yapılan ekokardiyografi parametrelerinde ortalama SoVEF değeri ölen 27 hasta grubunda %60,56±4,07 iken yaşayan 28 hasta grubunda ortalama SoVEF değeri %58,68±5,17 ve 28 kişilik kontrol grubunda ise ortalama SoVEF değeri % 62,86±2,94 idi. Yaşayan hasta grubundaki SoVEF düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunsada SoVEF değeri normal olan septik hastalar çalışmaya alındığı için bu ortalamalar genellenemez.

Ölen hasta grubunda ortalama PAB 30,07±8,67 mmHg iken yaşayan hasta grubunda 29,00±8,10 mmHg kontrol grubunda ise 24,75±4,60 mmHg idi. Ölen hasta grubunda PAB'ın yüksek çıkması mortalite ile ilişkili bulundu. Bu durum artmış PVD sonucunda gelişen ve SğV yetmezliğine doğru ilerleyebilen patolojik bir süreçtir. Bu da sepsiste PAB artışını ve SğV diyastolik disfonksiyonunu desteklemektedir.

Ölen hasta grubunda ortalama DSC 4,41±0,44 cm iken yaşayan hasta grubunda 4,50±0,49 cm kontrol grubunda ise 4,53±0,32 cm idi. Ölen hasta grubunda ortalama SSC 2,75±0,60 cm iken yaşayan hasta grubunda 2,74±0,58 cm kontrol grubunda ise 2,72±0,29 cm idi.Ölen hasta grubunda ortalama SoAçapı 3,59±0,75 cm iken yaşayan hasta grubunda 3,56±0,62 cm kontrol grubunda ise 3,51±0,32 cm idi. Bu çapların mortalite ile ilişkisi tespit edilemedi (Tablo 22).

**Tablo 22**Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Yaşayanlar (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri*
SoVEF%	62,86±2,94	58,68±5,17 <sup>a</sup>	60,56±4,07	<0,05
PABmmHg	24,75±4,60	29,00±8,10	30,07±8,67 <sup>a</sup>	<0,05
DŞÇcm	4,53±0,32	4,50±0,49	4,41±0,44	>0,05
SSÇcm	2,72±0,29	2,74±0,58	2,75±0,60	>0,05
SoAcm	3,51±0,32	3,56±0,62	3,59±0,75	>0,05

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre p<0.05

**SoVEF:** sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **PAB:** pulmoner arteriyel basınç, **DŞÇ:** diyastol sonu çap, **SSÇ:** sistol sonu çap, **SoA:** sol atrium çapı

Ekokardiyografi ile bakılan mitral E velositesi ölen 27 hastada 64,17±10,8 cm/sniken yaşayan 28 hastada 78,56±23,4 cm/snkontrol grubunda ise 71,85 ±12,0 cm/snidi. Yaşayan sepsisli hastalarda ölen hasta grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu.

Mitral Avelositesi ölen hastalarda 63,14±25,4 cm/sniken yaşayan hastalarda 83,65±29,9 cm/snkontrol grubunda ise 68,36±18,0 cm/snidi.Yaşayan sepsisli hastalarda ölen hasta grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu.

Mitral E/Mitral Aoranı ölen hastalarda 1,19±0,52 iken yaşayan hastalarda 1,06±0,47 kontrol grubunda ise 1,13±0,36 idi. DZ ölen hastalarda 127,9±42,7 ms iken yaşayan hastalarda 150,4±55,9 ms kontrol grubunda ise 151,5±32,6 ms idi. Bu değerler anlamlı bulunmadı (Tablo 23).

**Tablo 23**Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların Ekokardiyografi Parametreleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Yaşayanlar (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri*
Mitral Ecm/sn	71,85 ±12,0	78,56±23,4 <sup>a</sup>	64,17±10,8	<0,05
Mitral Acm/sn	68,36±18,0	83,65±29,9 <sup>a</sup>	63,14±25,4	<0,05
Mitral E/A	1,13±0,36	1,06±0,47	1,19±0,52	>0,05
DZms	151,5±32,6	150,4±55,9	127,9±42,7	>0,05

<sup>a</sup>Yaşayanlarla exitus olan grup arasında p<0,05; diğer gruplar arasında p>0,05 , **DZ:** deselerasyon zamanı

Sol ventriküle yönelik yapılan DDG ile lateral Smvelositesi ölenlerde  $8,47\pm 2,20$  cm/sn iken yaşayanlarda  $8,00\pm 2,09$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,50\pm 1,98$  cm/sn idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu.

Lateral Em velositesi ölenlerde  $8,91\pm 3,15$  cm/sn iken yaşayanlarda  $8,72\pm 2,89$  cm/sn kontrol grubunda ise  $11,09\pm 3,85$  cm/sn idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu.

Mitral E/Lateral Em oranı ölenlerde  $10,50\pm 5,63$  iken yaşayanlarda  $11,65\pm 3,94$  kontrol grubunda ise  $8,42\pm 2,80$  idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu.

Septum Sm velositesi ölenlerde  $7,54\pm 2,80$  cm/sn iken yaşayanlarda  $7,71\pm 1,70$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,24\pm 1,57$  cm/sn idi.

Septum Em velositesi ölenlerde  $7,50\pm 3,43$  cm/sn iken yaşayanlarda  $6,96\pm 1,25$  cm/sn kontrol grubunda ise  $9,10\pm 2,33$  cm/sn idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu.

Mitral E/Septum Em oranı ölenlerde  $8,23\pm 3,80$  iken yaşayanlarda  $9,92$  cm/sn kontrol grubunda ise  $7,13$  cm/sn idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek çıkması anlamlı bulundu.

Anterior Smvelositesi ölenlerde  $8,04\pm 2,38$  cm/sn iken yaşayanlarda  $7,96\pm 3,49$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,05\pm 1,72$  cm/sn idi.

Anterior Emvelositesi ölenlerde  $7,44\pm 2,43$  cm/sn iken yaşayanlarda  $7,71\pm 2,51$  cm/sn kontrol grubunda ise  $9,38\pm 3,03$  cm/sn idi. Ölen sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu.

İnferior Smvelositesi ölenlerde  $9,01 \pm 2,71$  cm/sn iken yaşayanlarda  $8,19 \pm 1,70$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,37 \pm 1,50$  cm/sn idi.

İnferior Emvelositesi ölenlerde  $8,53 \pm 3,09$  cm/sn iken yaşayanlarda  $8,27 \pm 2,51$  cm/sn kontrol grubunda ise  $10,33 \pm 2,77$  cm/sn idi. Yaşayan sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu (Tablo 24).

**Tablo 24** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sol Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Yaşayanlar (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri*
Lateral Smcm/sn	$10,50 \pm 1,98$	$8,00 \pm 2,09^a$	$8,47 \pm 2,20$	<0,05
Lateral Emcm/sn	$11,09 \pm 3,85$	$8,72 \pm 2,89^a$	$8,91 \pm 3,15$	<0,05
Mitral E/Lateral Em	$8,42 \pm 2,80$	$11,65 \pm 3,94^a$	$10,50 \pm 5,63$	<0,05
Septum Smcm/sn	$10,24 \pm 1,57$	$7,71 \pm 1,70^a$	$7,54 \pm 2,80^a$	<0,05
Septum Emcm/sn	$9,10 \pm 2,33$	$6,96 \pm 1,25^a$	$7,50 \pm 3,43$	<0,05
Mitral E/Septum Em	$7,13 \pm 2,45$	$9,92 \pm 4,17^a$	$8,23 \pm 3,80$	<0,05
Anterior Smcm/sn	$10,05 \pm 1,72$	$7,96 \pm 3,49^a$	$8,04 \pm 2,38^a$	<0,05
Anterior Emcm/sn	$9,38 \pm 3,03$	$7,71 \pm 2,51$	$7,44 \pm 2,43^a$	<0,05
İnferior Smcm/sn	$10,37 \pm 1,50$	$8,19 \pm 1,70^a$	$9,01 \pm 2,71^a$	<0,05
İnferior Emcm/sn	$10,33 \pm 2,77$	$8,27 \pm 2,51^a$	$8,53 \pm 3,09$	<0,05

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre  $p < 0,05$

Sol ventrikül Tei indeks değerleri karşılaştırıldığında ölen 27 hastada lateral Tei indeksi  $0,77 \pm 0,23$  iken yaşayan 28 hastada  $0,64 \pm 0,22$  kontrol grubunda ise  $0,57 \pm 0,09$  idi. Ölen hastalarda lateral Tei indeksinin kontrol grubuna ve yaşayan gruba göre yüksek tespit edildi. Bu durum mortalite ile ilişkili bulundu.

Ölen hasta grubunda septum Tei indeksi  $0,66 \pm 0,11$  iken yaşayan hasta grubunda  $0,65 \pm 0,23$  kontrol grubunda  $0,59 \pm 0,10$  idi.

Ölen hasta grubunda anterior Tei indeksi  $0,76\pm0,31$  iken yaşayan hasta grubunda  $0,67\pm0,23$  kontrol grubunda  $0,60\pm0,11$  idi.

Ölen hasta grubunda inferior Tei indeksi  $0,61\pm0,12$  iken yaşayan hasta grubunda  $0,57\pm0,16$  kontrol grubunda  $0,59\pm0,08$  idi.

Ölen hasta grubunda Tei indeksi ortalaması  $0,70\pm0,16$  iken yaşayan hasta grubunda  $0,63\pm0,16$  kontrol grubunda  $0,59\pm0,07$  idi. 4 ventrikül Tei indeksi ortalaması ölenlerde kontrol grubuna ve yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durum sepsiste gelişen SoV diyastolik disfonksiyonu desteklemektedir. Sepsiste ortaya çıkabilecek diyastolik disfonksiyonun tespit etmek için 4 ventrikül ortalama Tei indeksine bakılması yararlı olabileceği gibi mortalite tahmininde de yol gösterebilir (Tablo 25).

**Tablo 25** Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sol Ventrikül Tei İndekslerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Yaşayanlar (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri*
Lateral Tei indeksi	$0,57\pm0,09$	$0,64\pm0,22$	$0,77\pm0,23^b$	$<0,05$
Septum Tei indeksi	$0,59\pm0,10$	$0,65\pm0,23$	$0,66\pm0,11$	$>0,05$
Anterior Tei indeksi	$0,60\pm0,11$	$0,67\pm0,23$	$0,76\pm0,31$	$>0,05$
İnferior Tei indeksi	$0,59\pm0,08$	$0,57\pm0,16$	$0,61\pm0,12$	$>0,05$
Tei indeksi ortalaması	$0,59\pm0,07$	$0,63\pm0,16$	$0,70\pm0,16^a$	$<0,05$

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre  $p<0,05$

<sup>b</sup>Hem kontrol grubuna hem de yaşayanlara göre  $p<0,05$

DDG ile SğV Sm velositesi ölenlerde  $11,84\pm4,22$  cm/sn iken yaşayanlarda  $13,62\pm3,26$  cm/sn kontrol grubunda ise  $15,08\pm2,07$  cm/sn idi. Ölenlerde kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu. Bu bize sepsiste gelişen sağ ventriküler sistolik disfonksiyonu ve mortalite ile olan ilişkisini göstermektedir.

SğV Em velositesiölen hastagrubunda 10,52±4,12 cm/sniken yaşayan hasta grubunda 11,44±2,78 cm/sn kontrol grubunda ise 11,89±2,45 cm/snidi.Ölen hastalarda düşük çıkıada bu fark anlamlı bulunmadı.

SğV Am velositesiölen hasta grubunda 11,96±4,49 cm/sniken yaşayan hasta grubunda 16,52±4,01cm/sn kontrol grubunda ise 16,74±4,68 cm/snidi.Ölenlerde kontrol grubuna göre düşük çıkması anlamlı bulundu. Bu bize sepsiste gelişen sağ ventriküler diyastolik disfonksiyonu ve mortalite ile olan ilişkisini göstermektedir.

SğV Tei indeksi ölen hasta grubunda 0,63±0,16 iken yaşayan hasta grubunda 0,53±0,16 kontrol grubunda ise 0,49±0,06 idi. Ölen hastalarda yüksek çıkması anlamlı bulundu. Sepsiste SoV’de olduğu gibi SğV’dede diyastolik disfonksiyon gelişimini ve bunun mortalite ile olan ilişkisini tespit etmek için Tei indeksinin kullanabileceğini bulduk (Tablo 26).

**Tablo 26**Sepsiste Ölen ve Yaşayan Grupların DDG ile Sağ Ventrikül Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (ort±std)	Yaşayanlar (ort±std)	Exitus (ort±std)	P Değeri *
SğV Smcm/sn	15,08±2,07	13,62±3,26	11,84±4,22 <sup>a</sup>	<0,05
SğV Emcm/sn	11,89±2,45	11,44±2,78	10,52±4,12	>0,05
SğV Amcm/sn	16,74±4,68	16,52±4,01	11,96±4,49 <sup>a</sup>	<0,05
SğV Tei indeksi	0,49±0,06	0,53±0,16	0,63±0,16 <sup>a</sup>	<0,05

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre p<0.05

## 5. TARTIŞMA

SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok organizmada başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistemi ilgilendiren oldukça karışık klinik tablolarıdır. Klinik olarak yapılan tanısal yaklaşımlar çoğu kez hastalarda kötü prognozunu önceden belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bunun dışında klinik tanıların gerçek anlamda hastaların içinde bulunduğu durumu tam olarak yansıtamayabileceği de değerlendirilmektedir. Bu çalışmada klinik olarak sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda çeşitli akut faz reaktanları ve kardiyak belirteçlerle beraber kardiyak ekokardiyografi ile yapılan DDG’de sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonun mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.

Klasik tanımı ile sepsis, enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Ancak sepsisli bir çok hastada enfeksiyon odağı gösterilememektedir. Diğer yandan yanık, travma, pankreatit gibi tablolar enfeksiyon olmamasına rağmen sepsisli hastalara benzer klinik bulgular göstermektedir (222). Sepsiste mikroorganizmalar ve onların ürünleri vücut savunma mekanizmasını tetikler. Bunun sonucunda sitokin salınımı, nötrofil ve monositlerin aktivasyonu, kompleman sistemi, koagülasyonun intrinsik ve ekstrinsik yolları, fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemleri aktive olur. Bu mediatörlerin aktivasyon ve salınımı dolaşımında olduğu gibi dokularda da meydana gelir. Başta kardiyovasküler sistemin etkilenmesiyle miyokardiyal baskılanmanın ortaya çıktığı, sistemik inflamatuvar bir reaksiyon görülür (223).

Sepsis yaşlılarda, immün yetmezliği olanlarda ve ağır hastalarda morbidite ve ölümün en yaygın nedenidir. Yoğun bakımlarda ölüm en sık sepsis ve bunu sonucunda oluşan kardiyak yetmezlikle olmaktadır. Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen sepsiste kardiyak disfonksiyon ve ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Sepsis toplumda ölümün majör sebeplerindedir. Amerika’da her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi hayatını kaybeder (224). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı sepsis ile ilgili çalışmada hastaların

%42,5'i ölmüştür (225). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan sepsisli hastaların %25'i (n:6) ilk 28 günde hayatını kaybederken, ciddi sepsis septik şoklu hastaların %68'i (n:21) ilk 28 günde hayatını kaybetti. Toplam 55 hastanın 27 (%49) tanesi ilk 28 günde öldü. Bu durum genellikle gecikmiş tanı ve tedaviye bağlı olmaktadır. Enfeksiyonun klinik bulguları ve rutin laboratuvar testleri özgül değildir ve bazen yanlış yönlendirebilir. Enfeksiyon tanısında erken ve özgül belirleyicilerin olmayışı kritik hastalarda tedavide gecikmeye veya gereksiz ve uzun antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır. Ayrıca sepsiste ortaya çıkan kardiyak disfonksiyonunda erken dönemde tespit edilememesi ve erken tedavinin başlanamaması mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Tanı ve tedavideki bu sonuçlar bakıldığında özel bir test sepsisin ayırıcı tanısında ve miyokardiyal disfonksiyonun ortaya konmasında faydalı olabilir (226). Çalışmamız, böylesine karmaşık ve ciddi klinik tablolara prognostik bir yaklaşım ile ışık tutabilmesi ve hastaların takip süresi boyunca değişiklikleri ortaya koyabilmesi açısından önemlidir.

Hastalarda sepsis ve sağ kalp yetmezliğinin gelişimine zemin hazırlayıcı bazı etkenler vardır. Bunlar arasında primer ya da bilinmeyen nedenler yanında kateter kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış olması ve buradaki kalış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağışık sistemini baskılayan hastalıklar ve bilinen kalp yetmezliği ya da koroner arter hastalığı sayılabilir (227,228). Bazı hasta grupları sepsise ve sağ kalp yetmezliğine karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karın içi cerrahi girişim, selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, kronik hastalıklar (DM, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan durumlar sepsis ve sağ kalp yetmezliğinin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (229).



Angus ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri' ndeki 7 eyalet hastanesinde 1995 yılında ölen ve taburcu edilen toplam 6.621.559 kişinin dosyalarının incelendiği çalışmada, 192.980 ciddi sepsis vakası tespit edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 63,8 olarak bulunmuştur. Hasta grubunun %49,6'sı erkek, %50,4'ü kadın hastalardan oluşmuştur. Ciddi sepsis insidansı toplumda 3/1000 (hastaneden çıkışı yapılan 100 hastadan 2,26'sı) olarak tespit edilmiştir. Bir yaş altında insidans 5,3/1000 ile pediatrik hastalarda en yüksek değere sahipken 5-14 yaş arasında hızlı bir iniş sergilemektedir (0,2/1000), 60-64 yaş arasında insidans yine 5,3/1000'e yükselmiş, 85 yaş üstünde ise 26,2/1000 olarak tespit edilmiştir. Ciddi sepsisli hasta sayısı yaşla birlikte artmakta ve hastaların yarısından fazlasını 65 yaş üstü hastalar teşkil etmektedir (437,400,%58,3). Ayrıca HIV ile ilişkili olarak gençlerde de bir artış gözlenmiştir (n=47.200, ortalama yaş:38,5). HIV'e bağlı hastalıklar dışlandığında kadın ve erkeklerin insidansları birbirine yakın olarak bulunmuştur (230). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması ve cinsiyet açısından sepsis ve ciddi sepsis septik şok grupları ile ölen ve yaşayan hasta grupları karşılaştırıldı ve aralarında bir ilişki tespit edilmedi. Bu durum bize yaş ve cinsiyetle sepsis ciddiyeti ve mortalite arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Septik şokta, yeterli sıvı resüsitasyonu sonrası artmış kardiyak indeks ve azalmış sistemik vasküler direncin sonucunda dolaşımda artma söz konusudur. Bununla birlikte birçok çalışma, septik şoklu hastalarda sol ventriküler performansın intrinsik depresyonu konusunda açık kanıtlara sahiptir (231). Sepsiste bulgular; açıklanamayan taşikardi, takipne, sıvı tedavisine zaman zaman dirençli olabilen hipotansiyon, periferik vazodilatasyon belirtileri, ateş veya hipotermi, hipoperfüzyon belirtileri ile birlikte olan şok hali ve mental durum değişiklikleri olarak kliniğe yansır. Taşikardi sepsiste çok sıktır ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu hacim eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için bir kompanzasyon mekanizmasıdır (232). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşayanlarda kalp hızı ortalaması dakikada 103 (90-114) iken ölenlerde 120

(90-140) tespit edildi (233). Bizim çalışmamızda ciddi sepsis ve septik şoklu grupta sepsise göre ve ölen hastalarda yaşayanlara göre ortalama nabız değeri yüksek çıktı. Kalp hızındaki artış kötüleşen doku iskemisine ve azalan koroner perfüzyona verilen bir yanıt olması nedeni ile sepsisin ciddiyeti ve mortalitesi ile yakından ilişkilidir. Parker ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada ortalama tansiyon arteryel basıncı yaşayanlarda  $85\pm 8$  mmHg iken ölenlerde  $74\pm 10$  mmHg bulundu (234). Bizim çalışmamızda dabuna benzer şekilde sepsisin ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olarak ortalama arter basıncıda düşüme tespit edildi. Aynı şekilde sepsisteki doku hipoksisine yanıt olarak takipne oluşur. Bu şekilde doku oksijenizasyonunun sürdürülmesi sağlanmaya çalışılır. Sepsiste inflamatuvar yanıtın sonucunda vücutta ısı artışı gerçekleşir. Ayrıca sepsiste görülen hipotermide daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Her iki parametre de SIRS tanı kriterlerini oluşturur Bizim yaptığımız çalışmada ateş düzeyinin hastalığın ciddiyeti ya da mortalitesi ile arasında bir ilişki tespit edilemedi. Solunum sayısı daha önceki çalışmalarla benzer bir şekilde sepsisli hastaların genelinde yüksek tespit edilse de sepsis ile ciddi sepsis septik şok grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Fakat ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum ölen hastalarda takipneye neden olan doku hipoksisinin daha yüksek olduğunu ve mortaliteye doğru ilerleme ihtimalini artırdığını göstermektedir.

Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında hastane ve toplum kökenli pnömonilerin her ikisinde de en sık enfeksiyon odağı; akciğer, ikinci sıklıkta sindirim sistemi ve daha sonra üriner sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur. Hastaların %49,2'sinde gram negatif bakteriler, %37,4'ünde gram pozitif bakteriler ve %9,7'sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır (235). Sepsiste etken olarak karşımıza sıklıkla Escherichia coli, Klebsiella ve Enterobacter türleri gibi gram negatif bakteriler ve Staphylococcus, Streptococcus ve Pneumococcus türleri gibi gram pozitif bakteriler çıkmaktadır (236). Valles ve arkadaşlarının

yaptığı toplumdaki elde edilen bakteriyemili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmada en yaygın patojenler Escherichia coli (%25), Streptococcus pneumoniae (%16), Staphylococcus aureus (%14), yaklaşık olarak %4'ü Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii gibi gram negatif basiller olarak tespit edilmiştir (237). Kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (238). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37,9'unda kültür sonuçları pozitif bulunmuştur (225). Bizim çalışmamızda kültür sonucu pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Hastaların büyük kısmı yoğun bakımda takip edilmesi nedeni ile yoğun bakım ve ventilatör kaynaklı Acinetobacter baumani en sık üreyen bakteri idi. Daha sonra sırasıyla Koagülaz Negatif S. Aureus, Enterokokus, E. coli ve S. Aureus üredi. Bu durum bize sepsisteki hastalarda en sık (%65) akciğer dokusunun ikinci sırada da üriner sistemin (%41) tutulduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, laktat, CK-MB, troponin gibi belirteçlerin sepsis, ciddi sepsis ve septik şok prognozunda araştırılması sırasında akut faz reaktanı olarak kabul gören ve sık başvuru alan CRP ve PCT karşılaştırılabilir bir parametre olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte CRP'nin yalnızca bakteriyel enfeksiyonlarda değil, diğer inflamasyon ve doku harabiyetine dayalı durumlarda da yükselmesi önemli bir dezavantajdır. Ayrıca ortalama yarı ömrünün uzun olması nedeniyle sepsis gibi oldukça dinamik klinik tabloların yakından izlenmesi ve prognoz tayininde yeterince yol gösterici olamamaktadır. Ugarte ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 205 hastada günlük CRP ve PCT değerlerini izlemişlerdir. Hastalarda bakteriyemi, sepsis ve septik şok geliştiğinde elde edilen değerleri karşılaştırmışlardır. PCT'nin tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü CRP'ye göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ölen hastalarda PCT değerinin yaşayan hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğunu gösterilmiştir. CRP'de böyle bir ilişki gösterilmemiştir. PCT'nin prognoz belirleyicisi olarak değerli bir parametre olduğu belirtilmiştir. CRP için duyarlılık %71,8, özgüllük %66,6, pozitif

prediktif değer %75,2, negatif prediktif değer %62,6 olarak saptanmıştır (239). Pova ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise CRP için duyarlılık %93,4, özgüllük %86,1 olarak bildirilmiştir (240). Bu doğrultuda Güven ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ocak 1999-Eylül 2000 döneminde acil serviste sepsisin erken tanısının saptanmasında serum PCT, CRP ve lökosit sayısı ölçümlerinin etkinlikleri SIRS belirtileri gösteren 34 hasta üzerinde incelenmiştir (241). PCT'nin özellikle septik şokun tanımlanması açısından hastalığın hangi döneminde alınırsa alınsın anlamlı olabileceğini göstermektedir. Suprin ve arkadaşları septik şoklu hastalarda PCT ve CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (242). Muller ve arkadaşları, sepsisin şiddeti ile serum PCT ve CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir (226). Ancak Muller ve arkadaşlarının aksine septik şoklu hastalarda sepsis ve ağır sepsisli hastalara göre CRP düzeyinin daha düşük olduğunu ve CRP düzeylerinin hastalığın şiddetini belirleyen bir belirteç olamayacağını bildiren çalışmalar da vardır (242,243). Claeys ve arkadaşları, sepsis olgularında başlangıç PCT ve CRP düzeylerinin kötü gidişin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir (244). Diğer yandan, ölümle sonuçlanan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama CRP düzeyi yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmaması, hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç CRP değerinin belirleyici olmadığını düşündürmektedir (245,246). Liu ve arkadaşları sepsis hastalarında yaptığı bir çalışmada CRP yaşayan hastalarda 228 mg/L iken ölen hastalarda 207 mg/L ve PCT yaşayan hastalarda 2,01 ng/ml iken ölen hastalarda 1,50 ng/ml bulundu. CRP ile PCT'nin mortalite tahmininde yetersiz belirteçler olduğunu gösterildi (233). Çalışmamızda sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarında ortalama CRP ve PCT değerlerine bakıldı. Hem sepsis ve ciddi sepsis septik şok arasında hem de ölen ve yaşayan grup arasında CRP ve PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmaları destekler nitelikte bulunmuştur.

Sepsiste doku kanlanması ki bozulmaya bağlı iskemi belirtileri ile beraber septik şokta ortaya çıkan kardiyak disfonksiyon ve koroner kanlanmanın azalması sonucunda kardiyak belirteç olan CK-MB ve troponin de yükselme gözlenmektedir. Troponin, CK-MB ye göre kalbe daha spesifik olması nedeni ile son zamanlarda CK-MB'nin yerini almıştır. Ayrıca doku iskemisinde yükselen diğer bir üründe laktattır ve bu zamana kadar sepsisin ciddiyetinin tespitinde kullanılmıştır. Sepsisli 18 hastada yapılan bir çalışmada CKMB değeri artsada cTnI kadar sensitivitesi ve spesivitesi yüksek olmadığı görüldü (247). Bizim çalışmamızda ciddi sepsis septik şok grubunda CK-MB düzeyindeki yüksekliğin sepsis grubunda göre anlamlı bulunması ve kardiyak iskemiye ve gelişen miyokardiyal disfonksiyonu teyit etmektedir. Ancak ölen gruptaki CK-MB değeri yaşayan gruba göre yüksek çıksada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Nirav ve arkadaşlarının 37 septik şoklu hastada yaptığı çalışmada 16 (%43) hastada cTnI düzeyi yüksek tespit edildi. Troponin-I düzeyi yüksek olanlarda mortalite %56 iken normal olan diğer hastalarda mortalite %24 idi ayrıca cTnI düzeyi yüksek olan hastalarda SoVEF %46 iken cTnI düzeyi normal olan hastalarda SoVEF %61 bulundu (248). Sturgess ve arkadaşları 21 septik şoklu hastada yaptığı çalışmada 14 (%67) hastada cTnT seviyesi yüksek bulundu. Troponin-T düzeyi yaşayanlarda ortalama  $0.114 \pm 0.174 \mu\text{g/L}$  iken ölenlerde ortalama  $0.268 \pm 0.251 \mu\text{g/L}$  bulundu (249). Ammann ve arkadaşları yaptığı ve 58 kritik hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada 27 tane sepsis ve 24 tanede ciddi sepsis-septik şoklu hasta mevcuttu. Tüm 58 hastanın 32 (%55) tanesinde cTnI düzeyi yüksek iken sepsisli 51 hastanın 32 (%63) tanesinde cTnI seviyesi yüksek bulundu. Troponin-I seviyesi yüksek olan hastalarda SoVEF'u %48 iken cTnI seviyesi normal olan hastalarda SoVEF'u %60 bulundu. Bu çalışma sonucunda cTnI yüksekliğinin mortalite ve kardiyak disfonksiyonla yakından ilişkili olduğu tespit edildi (250). Bizim çalışmamızda dacTnI ciddi sepsis septik şok grubunda sepsis grubuna göre ve ölen hastalarda yaşayanlara göre yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ve sepsiste kardiyak disfonksiyonla ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu diğer çalışmalara benzer şekilde teyit edildi. Ayrıca troponinin kalbe daha spesifik olması nedeni ile sepsistede kardiyak disfonksiyonu göstermede CK-MB'ye göre daha üstün bir belirteç olduğu gösterildi. CK-MB ve cTnI seviyeleri önceki çalışmalara benzer bir şekilde sepsisin ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişki olarak yükseldiği ve bunun sepsiste ortaya çıkan miyokardiyal doku harabiyeti ve akabinde gelişen kardiyak disfonksiyonun bir göstergesi olduğunu kanıtlamamızı sağlamıştır.

Mikkelsen ve arkadaşları 830 ciddi sepsisi olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama laktat düzeyi 2,9 mmol/L bulundu. 28 günlük sepsis mortalitesi %23 idi. Laktat düzeyi yüksek olanlarda mortalitede ciddi artış tespit edildi (251). Freund ve arkadaşları 462 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada da laktat düzeyinin ciddi sepsis teşhisinde en iyi belirteç iken PCT'nin sepsisi tanımlamak için en iyi bağımsız değişken olduğunu ortaya koymuştur (252). Bizim çalışmamızda da ciddi sepsis septik şok grubunda laktat düzeyinin sepsis grubuna göre artması istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da ölen hastalarda yaşayanlara göre yüksek çıkması anlamlı bulunmadı. Sepsisin ciddiyetini göstermede laktatın önemli bir markır olduğu hususunda diğer çalışmamalarla benzer sonuç elde edildi.

Enfeksiyonda yükselen ve ilk önce bakılan inflamatuvar parametrelerden biride WBC sayımıdır. Basit ve ucuz bir yöntemdir. Liu ve arkadaşları 61 septik şoklu hastada yaptığı çalışmada yaşayanlarda WBC sayısı  $11.36 \times 10^9/L$  iken ölenlerde  $12.07 \times 10^9/L$  buldu (233). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sonuçlar elde edildi ve hastalığın ciddiyeti ile WBC miktarı arasında bir uyum tespit edilmedi (233).

Nazokomiyal sepsis olgularında ortalama hastanede ek yatış süresi değişik çalışmalarda 7-28,5 gün arasında bulunmuştur (253,254). Karşılaştırmalı gruplarda yapılan çalışmalarda Pittet ve arkadaşları, nozokomiyal sepsis ve kontrol grupları için hastanede yatış süresini sırasıyla 54 ile 30 gün, Valles ve arkadaşları sırasıyla 34,6 ile 6,1 gün olarak

bulmuşlar ve bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0,05$ ) (255,256). YBÜ, diğer bölümlere göre nozokomiyal sepsis sıklığının fazla olduğu yerler olup, Valles ve arkadaşlarının çalışmalarında hastanın YBÜ'ne kabulü ile nozokomiyal sepsis gelişimi arasında yaklaşık 16 günlük bir süre geçtiği belirlenmiştir (255). Bu sonuç ek yatış süresinin uzamasında ve nozokomiyal sepsis gelişmesinde YBÜ'nin önemli bir faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda dahastalığın ciddiyeti ile yatış süresi uzadığı tespit edilmiştir. Bu da tedavi süresinin ve tedaviye verilen yanıtın hastalığın ciddiyeti ile birlikte uzadığını göstermektedir.

Sepsiste ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyonu ve derecesini ortaya koymak için ekokardiyografi kullanıldı. Sepsiste gelişen kardiyak disfonksiyonun sepsisin mortalitesi üzerine önemli bir etkisi bulunmaktadır. Kardiyak fonksiyonları bozulmayan hastalarda mortalitede önemli bir azalma görülmektedir. Kardiyak disfonksiyon miyokardiyal depresan etki yaratan inflamatuvar markırlarla ile beraber koroner kan akımının azalmasına neden olan pulmoner vasküler basınç ve sistemik arteryel basınçtaki ve intravasküler hacimdeki değişikliklerin kalp tarafından yeterince kompanse edilememesi sonucu gelişmektedir. Sistemik vasküler ve pulmoner vasküler direncin artmasını hipovolemi eşliğinde sol ve sağ EF'da düşme ve biventriküler dilatasyon izlemektedir. Buda sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır (249). Sturgess ve arkadaşları 21 tane septik şoklu hasta üzerine yaptığı çalışmada SoVEF yaşayanlarda  $43\pm 15$  ölenlerde  $43\pm 14$  bulundu (249). Benzer başka bir çalışmada 39 septik şoklu hastada SoVEF yaşayanlarda  $47$  ölenlerde  $43$  bulundu (234). Bizim çalışmamızda SoVEF düşük ( $EF<50$ ) olan hastaları çalışmaya dahil etmediğimiz için ortaya çıkan ortalama SoVEF değerlerinin hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi arasında anlamlı bir fark olup olmadığı söylemek doğru bir tespit olmaz. Fakat bu durumda bile diğer çalışmalarda olduğu gibi sepsisi olan hastalarda ve sepsisin ciddiyetinin artması ile doğru orantılı olarak kontrol grubuna göre SoVEF'da düşme

gözlendi. Bu sonuç sepsiste sistolik fonksiyonların azaldığını göstermektedir. Sepsiste artan pulmoner vasküler direnç nedeni ile PAB artmaktadır (249). Ölçülen ortalama pulmoner arteriyel basıncında sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek çıktığı ve hastalığın ciddiyeti doğrultusunda arttığı görüldü. Ayrıca ortalama pulmoner arteriyel basıncın ölen hastalarda yaşayan hastalara göre yüksek çıkması da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bize pulmoner arteriyel basıncın sepsisin ciddiyeti ve mortalitesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmeye yardımcı olan SSC, DSC ve SoA çapı gibi ölçülen değerlerin sepsiste hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi.

Sturgess ve arkadaşları 21 septik şoklu hasta grubunda mitral E velositesini yaşayan hastalarda  $89\pm 24$  cm/s ölen hastalarda  $104\pm 33$  cm/s, mitral A velositesini yaşayan hastalarda  $60\pm 18$  cm/s ölen hastalarda  $73\pm 33$  cm/s, mitral E/mitral A oranı yaşayanlarda  $1,7\pm 1,2$  ölenlerde  $1,5\pm 0,6$ ; DZ yaşayanlarda  $215\pm 55$  ms ölenlerde  $168\pm 32$  ms bulundu (249). Bizim çalışmamızda Sturgess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak mitral E ve mitral A velositeleri hastalığın ciddiyeti ve mortalitesine göre düşüş, mitral E/mitral A oranında da artış gözlenirken, DZ ise bizim çalışmaya benzer şekilde hastalığın ciddiyeti ve mortalitesine göre düştüğü tespit edildi. Bu farklılık özgeçmişinde kalp yetmezliği ya da koroner arter hastalığı olanların bizim çalışmaya dahil etmememiz, Sturgess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise böyle bir ayırım gözetmemesi ile açıklanabilir. Fakat bulunan bu değerler hem bizde hemde Sturgess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu da bize sepsisin ciddiyeti ve mortalitesinin tahmininde bu parametrelerin yetersiz olduğunu ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sturgess ve arkadaşlarının septik şoktaki hastalarda yaptığı çalışmada septum Sm velositesi yaşayanlarda  $13\pm 3,7$  cm/s ölenlerde  $8,6\pm 4,1$  cm/s, septum Em velositesi yaşayan



10,4±3,4 cm/s ölenlerde 6,8±1,9 cm/s septum Am velositesi yaşayanlarda 9,9±3,4 cm/s ölenlerde 9,9±3,2 cm/s, mitral E/septum Em oranı 9,05±2,75 ölenlerde 15,32±2,74 bulundu (249). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar elde edildi. Her iki çalışma bize septum Sm ve Em velositelerinin sepsisin ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olarak azaldığını ve mitral E/septum Em oranının da arttığını göstermektedir. Mevcut veriler sol ventriküle ait lateral, anterior ve inferior duvarlar içinde benzer bulunmuştur. Bu veriler sepsisin şiddeti ile doğru orantılı olarak sol taraf sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu göstermektedir. SoV dört duvarına ait doku doppler görüntüleme ile bakılan parametrelerin gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyonun tanımlanmasında ayrıca sepsisin ciddiyetinin ve mortalitesini tahmin etmede güvenilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını tespit etmede kullanılan Tei indeksi de hesaplandı. Dört duvar için ayrı ayrı hesaplanıp ortalaması alındı. Elde edilen veriler bize sepsisin ciddiyeti ve mortalitesi ile beraber doğru orantılı olarak Tei indeksinde artış olduğunu göstermiştir. Bu da sepsiste sol ventriküler diyastolik disfonksiyonun geliştiğini ve bunda mortalitede önemli bir altta yatan sebep olduğunu; tanı ve takibinde Tei indeksinin kullanılabilir önemli bir oran olduğunu göstermektedir.

Bu zamana kadar sağ ventrikül fonksiyonları sol ventrikül fonksiyonlarına göre hep göz ardı edilen bir durum olmuştur. Sepsiste yapılan çalışmalarda öncelikli olarak sol ventriküle olan etkisi araştırılmıştır. Fakat son zamanlarda sağ ventrikül fonksiyonlarında sepsisin mortalite ve morbiditesinde önemli bir yere sahip olduğu keşfedilmiştir. Özellikle sepsiste sağ ventriküler diyastolik disfonksiyon üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bizde çalışmamızda bu zamana kadar hiç araştırılmamış olan DDG ile sağ ventriküle yönelik bakılan parametrelerle sağ ventriküler diyastolik disfonksiyonun sepsisin mortalite ve morbiditesi üzerine etkisini inceledik. Yapılan bir çalışmada SğVEF ortalaması septik hastalar için %35 iken elektif cerrahi uygulanan hastalarda %52 bulundu. Aynı zamanda,

SğVDSHI(sepsiste 143 mL/m<sup>2</sup> ve elektif cerrahi hastalarında 55,8 mL/m<sup>2</sup>) yaklaşık üç kat daha yüksekti. Benzer şekilde, Mitsuo ve arkadaşları sepsis olan hastalarda % 36'lık bir SğVEF bildirmiştir SğVEF'u %47 olan travmalı hastalarla karşılaştırıldığında, SğVDSHI sepsiste 122 mL/m<sup>2</sup> ye karşı travma hastalarında 101 mL/m<sup>2</sup> bulunmuştur (p<0.01). Diğer çalışmaların aksine, bu çalışmada hastalarda dolaşım şoku yoktu (257). Sepsiste SğV sistolik fonksiyonunda azalmanın sebebi ne kadar SoV disfonksiyonuna bağlı olduğu belirsizdir. Parker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsisteki hastaların %82'sinde SğVEF ve SoVEF ile uyumlu depresyon bulunmuştur. SğVDSHI ve SoVDSHI tek yönlü değişiklikler de %76 hastada görülmüştür (258). SğVEF genellikle SoVEF ile uyumlu olarak iyileşir. Schneider ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SğVEF ve SoVEF her ikisinde sırasıyla %35 ve %31'e kadar düşen depresyon vardı ve hayatta kalan hastalarda sırasıyla %51 ve %47'ye kadar sonradan toparlandı (259). SğVDSHI benzer şekilde SoVDSHI gibi yükselmiş ve iyileşme ile normal değerlere düşmüştür. Sıvı resüsitasyonu sırasında, SoVDSHISğVDSHI'ne benzer şekilde artmıştır. Düzelmış SoV sistolik fonksiyonu, pulmoner venöz basıncı ve PAB'ı düşürerek SğV performansı artırabilir. Bununla birlikte sepsisin iyileşmesi basitçe kemokin düzeylerini düşüp koroner perfüzyon arttıkça sağ ve sol miyokardiyal kontraktilite düzelir. Nedeni ne olursa olsun, sepsiste SğV sistolik fonksiyonlarında azalma, artmış mortalite ile ilişkilidir. Dhainaut ve arkadaşları yaşayanlara göre (%32) hayatını kaybedenlerde daha düşük SğVEF (% 29) olduğunu tespit etti (260). Ertesi yıl Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada, ölenlerde SğVEF'u % 21, yaşayanlarda SğVEF'u % 28 bularak teyit etti (261). Sepsis olan hastalarda sıvı tedavisi sonrasında bile SğVEF'nda azalma devam edebilir. Hoffman ve arkadaşları sepsis nedeniyle sıvı tedavisi alan hastalarla elektif cerrahi sırasında en az 6 L sıvı replasmanı yapılan hastalar karşılaştırıldığında ciddi SğV sistolik disfonksiyon kaydetti (262). Bizim çalışmamızda mevcut veriler eşliğinde sağ ventrikülün sistolik fonksiyonunu gösteren Sm velositesi ve sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonunu gösteren Em

ve Am velositeleri sepsisin ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olarak azalmış, SğV Tei indeksi ise artmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bize Sm velositesindeki düşüşün sepsiste sağ ventriküler sistolik disfonksiyonun geliştiğini ve sonucunda da hastalığın ciddiyetini artırdığını ve mortalite ile de yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca diyastolik parmatreleri yansıtan Em, Am velositelerindeki düşüş ve Tei indeksindeki artış sepsiste sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon geliştiğini göstermektedir aynı zamanda bu durumun mortalite ile de yakından ilişkili olduğunu ispatlamıştır. Sonuçta sepsisteki hastaların ciddiyetinin tespitinde ve gelişen hem sağ hemde sol taraflı sistolik ve diyastolik yetmezliğin tanısında ve takibinde ayrıca bu durumun mortalite ile olan ilişkisini saptamak için kardiyak belirteçlerle beraber DDG tekniğinin alternatif bir yöntem olarak kullanılabilineceğini kanıtlamış olduk.

## 6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucunda;

1. Bu çalışma sepsis tablosundaki hastaların klinik tanımı ve prognoz tayini açısından hastalık süresince WBC, CRP, PCT, CK-MB, cTnI, laktat seviyelerinin incelenmesi ve öncelikle sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonla beraber miyokardiyal disfonksiyonun tanısı ve prognoza etkisinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır.

2. WBC, CRP ve PCT seviyeleri sepsisteki hastalarda tanıda yol gösterici olsada prognoz tayini açısından yeterli olmayıp ek testlere ihtiyaç vardır.

3. Buna karşılık CK-MB, cTnI, laktat değerleri sepsisteki hastalarda tanıda yardımcı ve prognoz tayininde önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir.

4. Sol ventrikülde ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme tekniği ile elde edilen parametrelerin sepsisin prognozunda önemli bir yere sahip olduğunu ve sol ventriküler diyastolik ve sistolik yetmezliğin tanısında ve takibinde önemli bilgiler vereceği gösterilmiştir.

5. Sağ ventrül doku doppler görüntüleme ile bakılan Sm, Em, Am velositeleri ve Tei indeksinin sepsis prognozunda önemli bir yere sahip olduğu ve sağ ventriküler diyastolik ve sistolik disfonksiyonun tanısı ve takibinde kullanılabilinecek en önemli parametrelerden bir kaçı olduğu teyit edilmiştir.

6. Mevcut çalışmamıza ek olarak seçilmiş çok sayıda hastanın dahil edildiği kapsamlı çalışmalarla sepsis prognozundaki sağ ventriküler disfonksiyonun öneminin ortaya konacağına inanıyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abraham E: Rapidly expanding horizons. *New Horizons* 1993; 1: 1-2
2. Bone RC: Sepsis and Septic Shock. In *Infectious Disease* 1993; 3: 5-25
3. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dalin R. *Principles and Practice of Infectious Disease* 4. Ed. New York. Churchill Livingstone 1995; 690-705
4. Lehr HA, Bittinger F, Krikpatrick CJ: Microcirculatory Dysfunction in Sepsis: a pathogenetic basis for therapy. *J. Pathol* 2000; 190: 373-386
5. Niderman MS, Fein AM. Sepsis Syndrome, The Adult Respiratory Distress Syndrome, and Nosocomial Pneumonia: a Common Clinical Sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11: 633-56
6. Bone RC. Sepsis Syndrome: New Insights into Its Pathogenesis and Treatment. *Infectious Diseases Clin Nort Am* 1991; 793-805
7. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP: Sepsis Syndrome: Avalid Clinical Entitiy. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-399
8. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670-1677.
9. Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. W.B. Saunders Comp; 2001.
10. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*2006;12:10–38.
11. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 252-262.
12. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's Echocardiography*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 202-210.
13. Galderisi M, Severino S, Cicala S, Caso P. The usefulness of pulsed tissue Doppler for the clinical assessment of right ventricular function. *Ital Heart J* 2002; 3: 241-247.
14. Lindqvist P, Henein M, Kazam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4: 29-35.
15. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1471-1477. 1993
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009, 10:165-193.
17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296
18. Arıncı K, Elhan A (yazarlar). *Anatomi*, Ankara: GüneG Kitabevi, 1997: 7-9.
19. Otto M. *Echocardiographic Findings in Acute and Chronic Pulmonary Disease*. Otto M. (ed). *The Practice of Clinical Echocardiography* (second edition). WB Saunders Com. Philadelphia 2002; 33: 739-757.
20. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 252-262.

21. Warren JV, Wilson JS, Doyle JT. Induced variations in pulmonary arterial and pulmonary capillary pressures in man. *J Clin Invest* 1950;29(6):850–1.
22. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. *Crit Care Clin* 1985;1(3):631–61.
23. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991;16:653–720.
24. James TN. Anatomy of the crista supraventricularis: its importance for understanding the right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1083–95.
25. Pouleur H, Lefevre J, Van Mechelen H, et al. Free wall shortening and relaxation during ejection in the canine right ventricle. *Am J Physiol* 1980;239:H601–13.
26. Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility, and function. *Am J Phys* 1980;238(4):H494–503.
27. Szabo G, Soos P, Bahrle S, et al. Adaptation of the right ventricle to an increased afterload in the chronically volume overloaded heart. *Ann Thorac Surg* 2006;82:989–95.
28. De Vroomen M, Cardozo RH, Steendijk P, et al. Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H100–5.
29. Hurtford WE, Zapol WM. The right ventricle and critical illness: a review of anatomy, physiology, and clinical evaluation of its function. *Intensive Care Med* 1988;14:448–57.
30. De Freitas FM, Faraco EZ, De Azevedo DF, et al. Behavior of normal pulmonary circulation during changes of total blood volume in man. *J Clin Invest* 1965;44:366–78.
31. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(6):1599–608.
32. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992;267:1503–10.
33. Carlson DL, Willis MS, White J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induced caspase activation mediates endotoxin related cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2005;33:1021–8.
34. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985;110:402–9.
35. Ogata M, Ohe M, Katayose D, et al. Modulatory role of EDRF in hypoxic contraction of isolated porcine pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1992;262:H691–7.
36. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249–54.
37. Aihara M, Nakazawa T, Dobashi K, et al. A selective pulmonary thrombosis associated with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Intern Med* 1997;36(2):97–101.
38. Calvin JE. Acute right heart failure: pathophysiology, recognition, and pharmacological management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:507–13.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368–77.
40. Ama R, Leather HA, Segers P, et al. Acute pulmonary hypertension causes depression of left ventricular contractility and relaxation. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:824–31.

41. Pinsky MR. The role of the right ventricle in determining cardiac output in the critically ill. *Intensive Care Med* 1993;19:1–2.
42. Belenkie I, Dani R, Smith ER, et al. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989;80:178–88.
43. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld ABJ, et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988;116:103–12.
44. Hoffman MJ, Lazar JG, Sugerman HF, et al. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg* 1983;198(3):307–18.
45. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126–31.
46. Kleinman WM, Krause SM, Hess ML. Differential subendocardial perfusion and injury during the course of gram negative endotoxemia. *Adv Shock Res* 1980;4:139–52.
47. Gold FL, Bache RJ. Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in the sedated dog: evidence for subendocardial ischemia despite residual vasodilator reserve. *Circ Res* 1982;51:196–204.
48. Dhainaut JH, Huyghenbaert MF, Monsallier JH, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533–41.
49. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, et al. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989;95:1072–80.
50. Muller-Werdan U, Engelmann H, Werdan K. Cardiodepression by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Eur Cytokine Netw* 1998;9:689–91.
51. Manno BV, Iskandrian AS, Hakki AH. Right ventricular function: methodologic and clinical considerations in noninvasive scintigraphic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1072–81.
52. Ferlinz J. Right ventricular function in adult cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1982;25:225–67.
53. Morrison D, Goldman S, Wright AL, et al. The effect of pulmonary hypertension on systolic function of the right ventricle. *Chest* 1983;84:250–7.
54. Dhainaut JF, Brunet F, Mansallier JF, et al. Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid computerized thermodilution method. *Crit Care Med* 1987;15:148–52.
55. Weyman AE, Wann S, Feigenbaum H, et al. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: a cross sectional echocardiographic study. *Circulation* 1976;54:179–86.
56. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, et al. Influence of positive end expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387–92.
57. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al, Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography 18: 1440, 2005
58. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-6.
59. Mungala VK, Jacobsen JS, Mahoney DW, et al: Association of newer diastolic function parameters with age in health subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 16:1049, 2003

60. Sun JP, Popovic ZB, Greenburg NL, et al: Noninvasive Quantification of regional myocardial function using doppler derived velocity, displacement, strain rate and strain healthy volunteers. *Jam Soc Echocardiogr* 17: 132, 2004
61. Spencer KT, Kirpatrick JN, Mor-Avi V, et al: Age Dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 17:350,2004
62. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *CritCare Med* 2008;36(1):296–327.
63. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35(9):2037–50.
64. Via G, Braschi A. Pathophysiology of severe pulmonary hypertension in the critically ill patient. *Minerva Anestesiol* 2004;70:233–7.
65. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Effects of vasodilator on canine cardiopulmonary function when a decrease in cardiac output complicates an increase in right ventricular afterload. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:527–30.
66. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035–40.
67. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, et al. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock: emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989;95:1282–8.
68. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997;23:664–70.
69. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation* 1977;56:468–72.
70. Deb B, Bradford K, Pearl RG. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:795–9.
71. Khazin V, Kaufman Y, Zabeeda D, et al. Milrinone and nitric oxide: combined effect on pulmonary artery pressures after cardiopulmonary bypass in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:156–9.
72. Kwak YL, Lee CS, Park YH, et al. The effect of phenylephrine and norepinephrine in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 2002;57:9–14.
73. Prielipp RC, McLean R, Rosenthal MH, et al. Hemodynamic profiles of prostaglandin E1, isoproterenol, prostacyclin, and nifedipine in experimental porcine pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1991;19:60–7.
74. Garcia-Villalon AL, Garcia JL, Fernandez N, et al. Regional differences in the arterial response to vasopressin: role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1996;118:1848–54.
75. Leather HA, Segers P, Berends N, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002;30:2548–52.
76. Smith DE, Bissett JK, Phillips JR, et al. Improved right ventricular systolic time intervals after digitalis in patients with cor pulmonale and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1978;41:1299–304.
77. Coates AL, Desmond K, Asher MI, et al. The effect of digoxin on exercise capacity and exercising cardiac function in cystic fibrosis. *Chest* 1982;82:543–7.



78. Muzaffar S, Shukla N, Angelini GD, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable inpatients with pulmonary hypertension, right-heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(6):949–50
79. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. *JAMA* 2002;287(6):719–25.
80. Offner PJ, Ogura H, Jordan BS, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in endotoxin shock. *J Trauma* 1995;39(2):179–86.
81. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, et al. Inhaled nitric oxide: dose response and the effects of blood in the isolated rat lung. *J Appl Physiol* 1993;75:1278–84.
82. Dembinski R, Max M, Lopez F, et al. Effect of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury. *Intensive Care Med* 2000;26(2):221–8.
83. Vizza CD, Rocca GD, Roma AD, et al. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine, and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care* 2001;5:355–61.
84. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603–9.
85. Wang T, El Kebir D, Blaise G. Inhaled nitric oxide in 2003: a review of its mechanisms of action. *Can J Anaesth* 2003;50:839–46.
86. Artucio H, Hurtado J, Zimet L, et al. PEEP induced tricuspid regurgitation. *Intensive Care Med* 1997;23:836–40.
87. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 2007;33(3):444–7.
88. Viitanen A, Salmenperä M, Heinonen J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990;73:393–400.
89. 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(11): 495-512
90. Haris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al: *Manifestations of Sepsis* 1987; 147(11): 1895-906
91. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995; 690-705
92. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-40.
92. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.x
94. Stevenson LW, Braunwald E: *Recognition and Management of Patients with Heart Failure*. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 175:310-329.
95. O'Conner CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and longterm outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 863–867.

96. Brogen WC, Hillis LD, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med.* 1992; 92: 627–630.
97. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBreuque DR: Frequency and Characteristic of Hyperbilirubinemia Associated with Bacteriemia. *Rev Infect Dis* 1985; 7(1): 1-9
98. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22:192-195.
99. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1538-40.
100. Bellissant E, Annane D: Effect of Hydrocortisone on Phenylephrine Mean Arterial Pressure Dose-response Relationship in Septic Shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(3): 293-303
101. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al: Efficacy and Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Eng J Med* 2001; 344(10): 699-709
102. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310
103. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312
104. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S: Role of resistin in obesity, insulin resistance, and type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 243–256
105. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Med.* 2004; 1:e45
106. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334: 1092–1101
107. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, et al: Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 2002; 530: 158–162
108. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989;321:280 – 287.
109. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Parrillo JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest.* 1991;99:169 –175.
110. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest.* 1989;95:1072–1080.
111. Sharma AC, Motew SJ, Farias S, Alden KJ, Bosmann HB, Law WR, Ferguson JL. Sepsis alters myocardial and plasma concentrations of endothelin and nitric oxide in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29: 1469–1477.
112. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, Kudsk K, Bruining HA, Otto C, Tobin E, Zwingelstein C, Lesslauer W, Leighton A; Ro 45-2081 Study Group. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a randomized controlled multicenter trial. *JAMA.* 1997; 277:1531–1538.
113. Francis SE, Holden H, Holt CM, Duff GW. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:215–223.
114. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al; The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312

115. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M; Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med*. 1997;25:1115–1124.
116. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL; Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;271:1836–1843.
117. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. 1992;215:356–362.
118. Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca<sup>2+</sup>-independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br J Pharmacol*. 1992;105:575–580.
119. Liu SF, Newton R, Evans TW, Barnes PJ. Differential regulation of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 gene expression by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Clin Sci (Lond)*. 1996;90: 301–306.
120. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC, Rambo W. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet*. 1982;2:174–175
121. Parratt JR, Sturgess RM. E. coli endotoxin shock in the cat; treatment with indomethacin. *Br J Pharmacol*. 1975;53:485–488.
122. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukcu Z. Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care*. 2004;8: R474–R482.
123. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al: Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 150-156
124. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al: The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227: 9–18
125. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812
126. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A: Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483–3493
127. Doni A, Mantovani G, Porta C, Tuckermann J, Reichardt HM, Kleiman A, et al: Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 29983–29992
128. Napoleone E, di Santo A, Bastone A, Peri G, Mantovani A, de Gaetano G, et al; Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 782–787
129. He X, Han B, Bai X, Zhang Y, Cypel M, Mura M, et al: PTX3 as a potential biomarker of acute lung injury: supporting evidence from animal experimentation. *Intensive Care Med* 2010; 36: 356–364
130. Abraham E, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408–2416
131. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637–644.

132. CS. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med.* 2005;33:2752–2756.
133. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* 1996;24:1072–1078.
134. Hoffmann R. Tissue Doppler echocardiography: already of clinical significance? *Z Kardiol.* 2002;91:677–684.
135. Mink SN, Jacobs H, Duke K, Bose D, Cheng ZQ, Light RB. N,N',N''- triacetylglucosamine, an inhibitor of lysozyme, prevents myocardial depression in Escherichia coli sepsis in dogs. *Crit Care Med.* 2 Shindo T, Kurihara H, Kurihara Y, Morita H, Yazaki Y. Upregulation of.
136. Mink SN, Kasian K, Jacobs H, et al. N,N0-diacetylchitobiose, an inhibitor of lysozyme, reverses myocardial depression and lessens norepinephrine requirements in Escherichia coli sepsis in dogs. *Shock* 2008; 29:681–687.
137. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium* 2007; 14:345–351.
138. endothelin-1 and adrenomedullin gene expression in the Mouse endotoxin shock model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:S541–S544.
139. Yang LL, Gros R, Kabir MG, Sadi A, Gotlieb AI, Husain M, Stewart DJ. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation.* 2004;109: 255–261.
140. Konrad D, Oldner A, Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Weitzberg E. Differentiated and dose-related cardiovascular effects of a dual endothelin receptor antagonist in endotoxin shock. *Crit Care Med.* 2004;32: 1192–1199.004;32: 184–193.
141. Rassaf T, Poll LW, Brouzos P, Lauer T, Totzeck M, Kleinbongard P, Gharini P, Andersen K, Schulz R, Heusch G, Modder U, Kelm M. 800 *Circulation* August 14, 2007 Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *Eur Heart J.* 2006;27:1699 –1705.
142. Kelm M, Schafer S, Dahmann R, Dolu B, Perings S, Decking UK, Schrader J, Strauer BE. Nitric oxide induced contractile dysfunction is related to a reduction in myocardial energy generation. *Cardiovasc Res.* 1997;36:185–194.
143. Merx MW, Godecke A, Flogel U, Schrader J. Oxygen supply and nitric oxide scavenging by myoglobin contribute to exercise endurance and cardiac function. *FASEB J.* 2005;19:1015–1017.
144. Heusch G, Post H, Michel MC, Kelm M, Schulz R. Endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischemia. *Circ Res.* 2000;87:146–152.
145. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2004;61:402– 413.
146. Hwang TL, Yeh CC. Hemodynamic and hepatic microcirculatory changes in endotoxemic rats treated with different NOS inhibitors. *Hepatology*. 2003;50:188 –191.
147. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov N , Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, Nedashkovsky EV, Bjertanaes LJ. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860 –1867.
148. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, Rothery RA, Schulz R. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res.* 2000;87:241–247.
149. Elfering SL, Sarkela TM, Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* 2002;277:38079 –38086.

150. Connelly L, Madhani M, Hobbs AJ. Resistance to endotoxic shock in endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) knock-out mice: a proinflammatory role for eNOS-derived NO in vivo. *J Biol Chem*. 2005; 280:10040 – 10046.
151. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax TW, Kumara I, Gharini P, Kabanova S, Ozuyaman B, Schnurch H-G, Gödecke A, Weber A-A, Robenek M, Robenek H, Bloch W, Rosen P, Kelm M. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood*. 2006;107:2943–2951.
152. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87:315–424.
153. Raeburn CD, Calkins CM, Zimmerman MA, Song Y, Ao L, Banerjee A, Harken AH, Meng X. ICAM-1 and VCAM-1 mediate endotoxemic myocardial dysfunction independent of neutrophil accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R477–R486.
154. Neviere R, Guery B, Mordon S, Zerimech F, Charre S, Wattel F, Chopin C. Inhaled NO reduces leukocyte-endothelial cell interactions and myocardial dysfunction in endotoxemic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H1783–H1790.
155. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1599–1608.
156. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219–223.
157. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock* 2007; 28:24–28.
158. Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy. *Shock* 2008; 29:497–503.
159. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al: The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1255–1260
160. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, et al: Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med* 2008; 36: 2302–2308
161. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al: Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1404–1407
162. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al: Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019–3024
163. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al: Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 319–323
164. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539- 568
165. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:417-20.
166. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, et al: The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 303–307
167. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, et al: The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 2004; 14: 21–33

168. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94–100
169. Young GB: Septic encephalopathy. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL (Ed). New York, Springer 2002; 748–753
170. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al: Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 319–323
171. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, et al: Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2002; 28: 293–298
172. Abraham E, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408–2416
173. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296
174. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539- 568
175. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75:220- 223.
176. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; 86:255-61.
177. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-40.
178. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; 314:936-40.
179. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Me* 1977; 86:133-8.
180. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.
181. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure: A population-based study. *European Heart Journal* 1999;20:421–8.
182. Rammington H. & Chambers J. (1998). *Echocardiography: A practical Guide for Reporting*. Lancaster: Parthenon.
183. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
184. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596
185. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296
186. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–189

187. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155
188. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1142–1146
189. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32: 1928–1948
190. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729–2732
191. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
192. Fernandes CJ, Akamine N, DeMarco FVC, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5: 362–567
193. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775–1786
194. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al: S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956–1960
195. Martens P, Raabe A, Johnsson P: Serum S-100 and Neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2363–2366
196. Georgiadis D, Berger A, Kowatchev E, et al: Predictive value of S-100\_ and neuronspecific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 138–147
197. Raabe A, Cornelia G, Sorge O, et al: Serum of S-100 protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45: 477–483
198. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, et al: Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–1195
199. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al: Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694–2698
200. Rosen H, Stibrant Sunnerhagen K, Herlitz J, et al: Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49: 183–191
201. Zarkovic K, Zarkovic N, Schlag G, et al: Histological aspects of sepsis-induced brain changes in a baboon model. In: *Shock, Sepsis, and Organ Failure—Brain Damage Secondary to Haemorrhagic-Traumatic Shock, Sepsis and Traumatic Brain Injury*. Schlag G (Ed). Heidelberg, Springer 1997; 146–164
202. Weigand MA, Volkmann M, Schmidt H, et al: Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis and septic shock. *Anesthesiology* 2000; 92: 905–907
203. Damas P, Canivet JL, de Groot D: Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-12
204. Silveira RC, Procianoy RS: Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647- 50

205. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acute Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
206. Kontos M.C., Anderson F.P., Schmidt K.A., Ornato J.P., Tatum J.L. and Jesse R.L.: Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am. J. Cardiol.*: 1999; 83: 155-158
207. Newby LK, Gibler B, Christenson RH, Serum markers for diagnosis and risk stratification in Acute Coronary Syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147 -71.)
208. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. Heart Disease. ed: A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1131-5.
209. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983 ; 2: 479-92.
210. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acute Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
211. Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient With JACC 2002;40:366-74.
212. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol.* 1999;68:S55-61.
213. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al: It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
214. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-1432.
215. Garrat KN, Morgan JP. *Cardiology Fundamentals and Practice* 2nd. ed. Vol 2 Chap. 33, 1991; pp: 1150-58.
216. Cason B.A., Wisneski J.A., Neese R.A. Effects of high oxygen tension on function blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. *Circulation* 1992 Feb; 85 (2): 828-38.
217. Anne Thomassen, Torsten T: Nielsen, Jeans P. Bagger. Cardiac metabolic effect of heparin differentiate between patients with normal and stenotic coronary arteries. *International J. Of Cardiology*; 1990: 27: 37-46.
218. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(suppl I):I-3-1-12.
219. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
220. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1270-6.
221. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662-8.
222. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: An update, *Crit Care Med*, 29 (Suppl.7) 2001; 109-16
223. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for Inflammation. *Crit Care Med* .2001; 29 (7):21-25.



224. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al: Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1019-26
225. Ballester JCA, Ballester F, Sanchez AG, Quilis AA, Rubio EC, Otero CP: Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 630-4
226. Müller B, Becker LK, Schanhinger H, Rickenbacker RP, Huber RP, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* .2000 ;28(4):977-983, 2000.
227. Bone R: The Pathogenesis of Sepsis. *Ann of Internal Med* 1991; 115: 457-69
228. Bone R: Gram-Negative Sepsis: a Dilemma of Modern Medicine. *Clin Microbiology Reviews* 1993; 6: 57-68
229. Çağatay A.A. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg.*2006; 20(2):43-46
230. Derek C. Angus, MPH, FCCM; Walter T. Linde-Zwirble; Jeffrey Lidicker, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *FCCM Crit Care Med* 2001; 29( 7): 1303-10
231. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-10
232. Rice TW, Wheeler AP: Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003; 20: 184-93.
233. Liu et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 2012
234. M M Parker, K E McCarthy, F P Ognibene and J E Parrillo American College of Chest Physicians Downloaded from chestjournal.chestpubs.org at ANKOS on November 8, 2010
235. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* . 2002; 28: 108-121
236. Hines D, Lisowski J: Sepsis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklaw NR eds. *Infect Diseases Philadelphia*, W.B.Saunders company. 1998: 654-61
237. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24
238. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN, Wenzel RP: Nosocomial Blood stream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *Clin Infect Diseases* 1999; 29: 239-44
239. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Mareira P, et al: Creactive protein as a marker of infection in critically ill patients, *Clin Microbiol Infect*, 2005; 21: 101-108
240. Guven H, Altıntop L, Baydın A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al: Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis, *Am J Emerg Med* 2002; 20(3): 202-6
241. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*2003; 300: 472-476

242. Suprin E, Camus C, Gacovin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8
243. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenaver F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C- reactive protein and APACHE-II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(2): 93-100
244. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-62
245. Maria AM, Pena Jose M, Aurora F, Jimenez M, Juarez S, Madero R, et al. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1303-8
246. Raponi G, Ghezzi MC, Lun MT, Mancini C. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in mice immunized with *Escherichia coli* and correlation with mortality after lethal challenge. *Med Microbiol Immunol* 1998; 187: 11-6
247. From the Departments of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (Drs. Spies, Haude, Overbeck, and Schaffartzik), Clinical Chemistry (Dr. Fitzner), Medicine, Cardiology, and Pulmonology (Dr. Schroder), and General, Vascular, and Thoracic Surgery (Dr. Runkel), Universitaetsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universitaet Berlin, Berlin, Germany. August 7, 1998.
248. Division of Cardiology, Creighton University School of Medicine, 3006 Webster Street, Omaha, NE 68131, USA. 13 February 2003
249. Sturgess et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 2010
250. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2004–2009
251. Mikkelsen, Mark E. MD, MS; Miltiades, Andrea N. BA; Gaieski, David F. MD; Goyal, Munish MD; Fuchs, Barry D. MD; Shah, Chirag V. MD, MS; Bellamy, Scarlett L. ScD; Christie, Jason D. MD, MS *Critical Care Medicine*: May 2009 - Volume 37 - Issue 5 - pp 1670-1677
252. Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) , Paris , France. 2012 Jul 21
253. Spengler RF, Greenough WB. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978; 240(22): 2455-8
254. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7
255. Pittet D, Torara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 1994; 271(20): 1598-601
256. Valles J, Leon C, Alvarez FL. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-95
257. Mitsuo T, Shimazaki S, Matsuda H. Right ventricular dysfunction in septic patients. *Crit Care Med* 1992; 20(5):630–4.
258. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126–31.

259. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld ABJ, et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988;116:103–12.
260. Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1988;14:488–91.
261. Vincent JL, Reuse C, Frank N, et al. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:34–8.
262. Hoffman MJ, Lazar JG, Sugerman HF, et al. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg* 1983;198(3):307–18.