

T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PROF. DR. BAŞAR CANDER
Anabilim Dalı Başkanı

SEPSİS, CİDDİ SEPSİS ve SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA
RESİSTİN, PENTRAXİN-3, IL-6 ve NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ'IN PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Pınar Büyüknaldı

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr.Mehmet Gül

Tez Danışmanı

KONYA 2012

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Etyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Klinik Bulgular	9
2.6. Tanı	13
2.7. Tedavi	16
2.7.1. Ciddi Sepsisin Yönetimi	16
2.7.1.1. Başlangıç Resüsitasyonu	16
2.7.1.2. Antibiyotik Tedavisi	17
2.7.1.3. Kaynak Kontrolü	18
2.7.1.4. Sıvı Tedavisi	19
2.7.1.5. Vazopressörler	19
2.7.1.6. İnotropik Tedavi	20
2.7.1.7. Kortikosteroidler	20
2.7.1.8. Recombinant Human Activated Protein (rhAPC)	20
2.7.1.9. Kan Ürünleri Uygulaması	21
2.7.2. Ciddi Sepsisin Destekleyici Tedavisi	21

2.7.2.1. Sepsisin İndüklediği Akut Lunk Injury (ALI) ,Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'nda Mekanik Ventilasyon	21
2.7.2.2. Sepsisde Sedasyon Analjezi ve Nöromüsküler Blokaj	22
2.7.2.3. Glukoz Kontrolü	22
2.7.2.4. Renal Replasman	23
2.7.2.5. Bikarbonat Tedavisi	23
2.7.2.6. Derin Ven Trombozu (Dvt) Profilaksisi	23
2.7.2.7. Stres Ülser Profilaksisi	23
2.8. Prokalsitonin	25
2.9. C-Reaktif Protein (CRP)	26
2.10. Resistin	27
2.11. Pentraxin-3 (PTX-3)	29
2.12. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	30
2.13. İnterlökin-6 (IL-6)	32
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Olgü Seçimi	33
3.2. Materyallerin Toplanması ve Saklanması	33
3.3. Çalışılan Belirteçler	34
3.3.1. Pentraxin-3 (PTX-3) Ölçümü	34
3.3.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE) Ölçümü	34
3.3.3. Resistin Ölçümü	35

3.3.4.IL-6 Ölçümü	35
3.3.5. Prokalsitonin (PCT) Ölçümü	36
3.3.6. CRP Ölçümü	36
3.4. İstatistiksel Hesaplama	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE SINIRLAMALAR	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	62
9. KAYNAKLAR	65
10.TEŞEKKÜR	83

TABLULAR

Tablo 1: Sepsise benzer klinik tablo oluşturan enfeksiyon harici durumlar	12
Tablo 2: 2008 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında Yapılmış Sepsis Tanı Kriterleri	14
Tablo 3: 2008 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında Yapılmış Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri	14
Tablo 4: Sepsis ve Septik Şok Epidemiyolojisi	36
Tablo 5: Sepsis, Ciddi Sepsis ve Septik Şok Gruplarında Klinik	37
Tablo 6: Hastaların Acil Servise Başvuru Nedenleri	38
Tablo 7: Grupların Arteriyel Kan Gazı Değerleri	38
Tablo 8: Grupların Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Sonuçları	39
Tablo 9: Grupların 1. ve 24. Saatteki CRP ve PCT Değerleri	40
Tablo 10: Grupların Ortalama CRP ve PCT Değerleri ile Takip Suresi Arasındaki İlişki	41
Tablo 11: Grupların Ortalama CRP ve PCT Değerleri ile GKS İlişkisi	41
Tablo 12: Belirteçlerin Gruplar İçindeki Ortalama Değerleri	42
Tablo 13: Grupların Tedavi Sonrası Hastanedeki Sonuçları	42
Tablo 14: Grupların Taburcu Olduktan Sonraki Sonuçları	43
Tablo 15: Belirteçlerin Takip Suresi ile Korelasyonu	43
Tablo16: Belirteçlerin GKS ile Korelasyonu	44
Tablo 17: Belirteçlerin 1. ve 24. Saat Arasındaki Değişikliklerin Gruplar Arasındaki İlişkisi	45

ŞEKİLLER

Şekil 1: Resistin Etki Mekanizması

28

KISALTMALAR

PCT: Prokalsitonin

CRP: C-Reaktif Protein

PTX-3: Pentraxin-3

Il-6: Interlökin-6

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör – α

TF: Doku Faktörü

GKS: Glaskow Koma Skalası

TLRs: Toll-like receptors

rhAPC: Recombinant Human Activated Protein

SvO₂: Mix venöz oksijen saturasyonu

ScvO₂: Vene cava oksijen saturasyonu

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 (4,5).

Sepsiste akciğere 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 (6).

Sepsis gelişen hastalarda klinik sürekli değiştikçe 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 (7). 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 (8,9).

Son yıllarda CRP ve PCT dışında birçok belirteç üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Resistin üzerinde yakın zamanlarda yapılan çalışmaların kanıtları, insan inflamasyonunda rol aldığını desteklemektedir (83). Pentraxin-3 birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyonun şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (101,102). Sepsisin indüklediği ensefalopati septik şoklu hastaların %50'sinden fazlasında görülmekte ve yüksek mortalite ilişkisi bulunmaktadır (104). İnterlökin-6, karaciğerde akut faz reaktanlarının yapımında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (125,127). Nöron Spesifik Enolaz (NSE) gibi belirteçler sepsisli hastalarda beyin disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir (160).

Bu alısmada prospektif olarak 2010-2011 periyodunda hastanemiz Acil Tıp Kliniği Kritik yoğun bakım servislerinde yatan, tanımlama kriterleri doğrultusunda sepsis, ağır sepsis ve septik Şok tanısı alan hastalarda Resistin, Pentraxin 3, IL-6,Nöron Spesifik Enolaz (NSE) düzeylerinin mortalite ve morbiditeyle iliŐkisinin 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 yada daha fazlasının bulunması gerekir.

- Hipotermi veya hipertermi varlığı (Ateş>38 °C veya <36 °C)
- Kalp hızının (>90/dk)
- Solunum sayısının (>20 /dk veya PaCO₂<32 mmHg)
- Beyaz küre sayısının (> 12000/mm³ veya <4000/mm³ 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 (10). Ciddi sepsiste hipotansiyon vardır, sistolik kan basıncı<90 mmHg veya başlangıca göre 40 mmHg azalmıştır. Sepsis 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 (10).

2.2 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 (11). Optimal tedavilere rağmen şiddetli sepsis ve septik şokun mortalite hızı yaklaşık olarak %40’dır (12). Genellikle bu olguların büyük bir kısmının nedeni Gram (-) bakterilerdir (13).

Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastaların %42’sinde Gram (-) bakteriyemi gelişmekte ve %45 oranında fatal sonuçlanmaktadır (13).

2.3 Etyoloji

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 içi protez kullanımının artması ve kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir (14,15). Gram (+) sepsiste etken sıklıkla S. aureus, koagulaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve

streptokoklar iken, Gram (-) sepsiste etken sıklıkla E. coli, K. pneumonie 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 (15).

2.4. Patofizyoloji

Sepsis patogenezi sitokinler gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, monosit ve mikrovasküler endotelial 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 immün cevap genleri indüklenir, bunların sonucunda çok sayıda endojen mediyatör salgılanır. Hücre iletişimi peptidi olan, pro 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 tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interlökin 1 (IL-1) dir. TNF- α ilk defa 1975'te tanımlanmıştır (16). 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- α düzeyi ile hasta sağkalımı arasında bir korelasyon saptanmış (17,18) ve IL-1 veya TNF- α 'nın hayvanlara enjeksiyonu sonrası ciddi sepsis ve organ disfonksiyonunun tüm hemodinamik bulgularının enjekte edilen hayvanlarda gözlenmesiyle sitokinlerin önemi ispatlanmıştır. Ayrıca TNF- α ve IL-1'in etkisinin ciddi

infeksiyonda bloke edilmesi ile komplikasyonlar önlenmiş ve daha iyi sonuçlar alınmıştır. Sepsisle ilişkili olduğu varsayılan diğer sitokinler ve proinflamatuvar mediyatörler, “high mobility group box 1” (HMGB1) proteini (19) ve “macrophage migration inhibitory factor” dır (MIF) (20).

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) peroteini ve peptidoglikan tanıyıcı proteinleri (21,22). İnsanlarda on farklı tür TLR tanımlanmıştır (23,24). 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 (25). 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 interleukin 1 receptor associated kinase (IRAK) deaktive olur, bu da tumour necrosis factor receptor associated factor (TRAF)’ı ve TRAF-associated kinase (TAK)’ı uyarır (21). Bunun sonucunda bir nükleer transkripsiyon faktörü nuclear factor 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 (26). NFkB birçok transkripsiyon faktörü arasında en çok araştırılan moleküldür.

NFkB aracılığıyla eksprese edilen genlerden biri TNF'yi kodlar, TNF diğer organlara inflamasyonu taşır ve interlökin 6 (IL-6) ile karaciğerde, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini indükler. Ayrıca TNF, programlı hücre ölüm veya apoptoziste çok önemli bir rol oynar. Bir diğer aktive olan enzim inducible nitric oxide synthase (iNOS)'dur. iNOS konsantrasyonu gen aktivasyonundan sonra yükselir, fonksiyonu nitric oxide (NO) seviyesini yükseltmektir. NO proinflamatuvar bir moleküldür (27). NO, guanyilil siklaz gibi diğer enzimleri aktive eder. Guanyilil siklaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar.

Bütün bu sürecin klinik etkisi lokal ve sistemik vazodilatasyondur ki bu da hipotansiyon ve şoka sebep olur. İlginç olarak bu ikisinin farmakolojik olarak inhibisyonu septik şoktaki hastaların kan basıncında yükselmeye neden olur ama sağ kalıma etkisi olumsuz yöndedir (28, 29, 30, 31, 32).

Sepsis sırasında proinflamatuvar mekanizmalar kuvvetle aktive olur, bununla beraber aynı anda anti-inflamatuar mekanizmalar da aktive olur (33). Bu mekanizmalar IL-10 ve çözünebilir TNF reseptörü gibi özel sitokinlerin artışı ve lenfosit hücre sayısında azalmayı içerir (34). Denge erken dönemde proinflamatuvar süreç geç dönemde anti-inflamatuar süreç lehinedir (35). Bu sistemik anti-inflamatuar cevabın, sistemik proinflamatuvar etkilerin zararlarını ve infeksiyon sahasındaki inflamasyonun konsantrasyonunu azaltıcı etkisi olabilir (21). Fakat anti-inflamatuar mekanizmalar baskın hale gelirse immün sistem deprese olabilir (immünparalizi), bu da vücudun nazokomiyal infeksiyonlara yatkınlığını artırır ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı patojenlerin reaktif olmasına sebep olabilir (36,37).

Septik hastalarda mikrosirkülasyondaki değişiklikler de iyi belirlenmiştir ve bu değişiklikler dokuya oksijen dağıtımını azaltabilir (38). 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 hücresel fonksiyonlar için de ATP gereklidir. Enfeksiyonu takiben mitokondri yapısal ve fonksiyonel olarak hasar görür (39,40).

İnfeksiyon sistemik inflamatuvar bir sürece ilerlerse sepsis başlar. İnfeksiyonun uyarısına vücut selüler ve humoral komponentleri kullanarak immün sistem aracılığıyla cevap verir. Patojenin tanınmasıyla pro 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 enfeksiyon sonrası için rezerv oluşturabilir (41).

2.5. 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 (42).

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.

1-Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel enfeksiyonu

2-Sepsise bağlı Şok ve/veya DIC tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları

3-Mikroemboli ve immünkompleks vaskülitini sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir).

Gram(-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküler veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteŐiyel deri lezyonları görülebilir (43).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar akut respiratuvar distres sendromu (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 CO₂ 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. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (44,45).

1. Primer Belirti ve Bulgular

- Ateş veya hipotermi
- Titreme
- Açıklanamayan taşikardi

- Açıklanamayan takipne
- Açıklanamayan şok
- Periferik vazodilatasyon bulguları
- Mental durum değişiklikleri

2. Sekonder Belirti ve Bulgular

- Hipotansiyon
- Kanama ve Dissemine Intravaskuler Koagulasyon (DIK) bulguları
- Lökopeni veya lökositoz
- Trombositopeni
- Organ yetmezliği
- Akciğer: Siyanoz, asidoz, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)
- 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 (46,47).

Sarılık sık görülen diğer bir klinik bulgudur. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (46, 47, 48). Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DIK nedenidir. Trombositopeni ve intravaskuler 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 hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir (49). Sepsiste ayırıcı tanı Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1 Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar (50)

Klinik olarak sepsise benzer durumlar	Hemodinamik olarak sepsise benzer durumlar
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	

2.6. 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 içerir (51) 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 (52).

DIK gelisen hastalarda trombositopeni oluşur, PT ve PTT uzar, fibrin yıkım ürünleri artar. (46,48). 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 enfeksiyonda yetersiz beslenme, karaciğer metabolizmasında akut faz proteinlerine dönüşüm nedeniyle de albumin azalır (46, 48, 53).

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- 2.5 mmol/l iken ciddi sepsiste doku hipoksisinin derecesiyle ilişkili olarak 3-5 kat artar (41).

Rutin olarak proteinüri, piyüri, bakteriyüri 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 fazla gecikmeden alınması önerilmektedir.

Tablo 2 2008 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında Yapılmış Sepsis Tanı Kriterleri (10)

Kanıtlanmış veya muhtemel enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları		
Genel değişkenler	İnflamatuvar değişkenler	Hemodinamik değişkenler
Ateş >38.3C veya <36 C	Lökosit >12.000/mm ³ , <4.000/mm ³ , >%10 immatür	Hipotansiyon (SBP <90mmHg, MAP <70 mmHg, Sistolik Kan Basıncında 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		

Tablo3 2008 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında Yapılmış Ciddi Sepsis Tanı Kriterleri (10)

Organ disfonksiyonu, Hipotansiyon veya Hipoperfüzyon ile Birlikte Sepsis Varlığı	
Organ Disfonksiyon Değişkenleri	Doku Perfüzyon Değişkenleri
Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FIO ₂ <300)	Hiperlaktatemi (>laboratuvar normalinin üst limiti)
Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat, yeterli sıvı resüsitasyonuna 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 ³)	
Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl)	

2.7.Tedavi

2.7.1. Ciddi Sepsisin Yönetimi

2.7.1.1. Başlangıç Resüsitasyonu

Doku hipoperfüzyonu (başlangıç sıvı tedavisinden sonra ısrar eden hipotansiyon ya da kan laktat konsantrasyonu ≥ 4 mmol/L) olarak tanımlanan sepsisin indüklediği şoklu bir hastanın protokolize 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 (MAP) ≥ 65 mm Hg

- İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat
- Santaral venöz (süperior vena kava) oksijen satürasyonu $\geq \%70$ ya da mix venöz oksijen satürasyonu $\geq \%65$ olmalıdır.

Resüsitasyonun acil departmanda septik şoklu hastalarda erkenden başlanmasının faydaları birçok değişik çalışma ile gösterilmiştir (54).

Septik şok ya da ciddi sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde superior vena cava oksijen saturasyonu (ScvO₂) %70 ve mix venöz oksijen satürasyonun (SvO₂) 65%, CVP hedefine sıvı resüsitasyonu ile ulaşılamamışsa, hedefe ulaşmak için hematokriti $\geq \%30$ yapmak için eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu (max. 20 µg/kg/dak) uygulanması 2008 sepsis kılavuzunda belirtilmiştir. Protokolde ilk hedef ScvO₂ $\geq \%70$ tutmaktır (54). Bunu yapmak için başlangıç sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyonu ve sonra dobutamin uygulanmalıdır.

2.7.1. 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 (55).

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 (10).

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 (56).

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 (57,58). Direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyetleri azaltmak için antimikrobiyal ilaç yönetiminin günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir.

2.7.1.3. 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 (59).

2.7.1.4. Sıvı Tedavisi

Doğal kolloid ya da kristalloidlerden biri ile sıvı resüsitasyonunu öneririz. Bir sıvının diğerine üstünlüğünü destekleyecek bulgu yoktur. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde CVP \geq 8 mm Hg (mekanik ventile edilen hastalarda 12 mm Hg) olmasını öneririz. 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.

2.7.1.5.Vazopressörler

Ortalama arter basıncının (MAP) ≥ 65 mm Hg olması önerilir. Hipovolemi yeterince çözümlenemediğinde, yaşamı tehdit edici hipotansiyon ve yaşamı desteklemek için vazopressör tedavi kullanılır. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otheregölasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve ortalama düzeyde yeterli sıvı akıcılığını elde etmek adına vazopressör tedavi başlanır (60-61). MAP 65 mm Hg altına ininceye kadar norepinefrin (NE) doku perfüzyonunu korur (61).

Hem norepinefrinin hem de dopaminin septik şoktaki hipotansiyonu düzeltmek için seçilecek ilk vazopressör ajandır. Septik şokta başlangıç vazopressörleri olarak epinefrin, fenilefrin ya da vasopressin uygulanmamalıdır (10).

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 (10).

2.7.1.6. 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 (10).

2.7.1.7. Kortikosteroidler

İntravenöz hidrokortizonun sadece kan basınçları sıvı tedavisi ve vasopresör tedaviye zayıf cevap veren septik şoktaki hastalara verilmesi önderilmektedir. 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 (10).

2.7.1.8. 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 (10) .

2.7.1. 9. 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 Hgb 7.0-9.0 arası olacak şekilde eritrosit transfüzyonu verilmelidir. Septik hastalarda eritrosit transfüzyonu oksijen sunumunu artırır fakat oksijen tüketimini arttırmaz (62-63). Septik şokun ilk 6 saatinde ScvO₂ si düşük olup Htc 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 TDP kullanılmamalıdır (10) .

Ciddi sepsisli hastalarda kanama olup olmadığına bakmaksızın plt <5000 ise trombosit süspansiyonu verilmelidir. Eğer plt 5000-30000 arası ise belirgin kanama riski mevcutsa plt transfüzyonu düşünölmelidir. Cerrahi ya da invazif girişimler için daha yüksek plt sayısı (≥ 50.000) gerekmektedir (10) .

2.7.2. Ciddi Sepsisin Destekleyici Tedavisi

2.7.2.1. Sepsisin İndüklediği ALI/ARDS'de Mekanik Ventilasyon

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 (64). Kontrendike olmadıkça ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) 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.

2.7.2.2. Sepsiste Sedasyon Analjezi ve Nöromüsküler 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 (10).

Ara vermeyi takiben uzamış nöromüsküler blokajın risklerinden dolayı septik hastalarda mümkünse nöromüsküler bloke edici ajanlardan kaçınılmasını tavsiye edilmektedir. Eğer

nöromüsküler ajana devam edilecekse ya intermitant bolus ya da blokajın derinliğini monitörize ederek sürekli infüzyonu önerilmektedir (10).

2.7.2.3. Glukoz Kontrolü

Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ)'e 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 stabilleşinceye 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.

2.7.2.4. 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 (10).

2.7.2.5. Bikarbonat Tedavisi

Hipoperfüzyonun indüklediği laktik asidemili ($PH \geq 7.15$) hastalarda; vazopressör gereksinimlerini azaltmak ya da hemodinaminin iyileştirilmesi amacıyla sodyum bikarbonat tedavisinin kullanımı önerilmektedir (10).

2.7.2.6. 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 (10).

Heparin kullanımı için bir kontrendikasyona sahip hastalar eğer kontrendike değilse kademeli kompresyon çorapları ya da intermitant kompresyon cihazları gibi mekanik profilaktik cihaz kullanılmalıdır (10).

2.7.2.7. 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 GİS kanamasını önlemenin faydası ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişiminde artmış mide Ph 'nın potansiyel etkilerine karşı korunmadır (10).

2.8. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin tiroit bezinin C-hücrelerinde üretilir, kalsitoninin propeptididir. Normalde dolaşımda çok az miktarda bulunur. Sağlıklı kişilerde plazma PCT seviyesi yaklaşık 5-50 pg/mL'dir. Yarı ömrü yaklaşık 22-23 saattir (65). 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 (66). Sepsis sırasındaki PCT'nin nerede üretildiği tam olarak belli değildir. Ciddi sistemik infeksiyonlar sırasında PCT muhtemelen tiroit dışı dokularda da üretilmektedir. Endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler mononükleer lökositlerde PCT mRNA ekspresyonunu uyarırlar (67). Böylelikle mononükleer lökositler sepsiste PCT'nin en büyük kaynağını oluştururlar. Dandona ve ark (68) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada tek sefer endotoksin enjeksiyonundan (4ng/kg) 4 saat sonra PCT salgılanmasını bildirmişlerdir. PCT seviyesi 6 saat sonra tepe noktasına ulaşır ve yaklaşık 24 saat bu noktada kalır, bu davranış TNF- α 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- α ve interferon gama gibi in vitro olarak artırdığı bulunmuştur (69).

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 (70).

2.9. 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 (71). 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 (72). 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 (73,74).

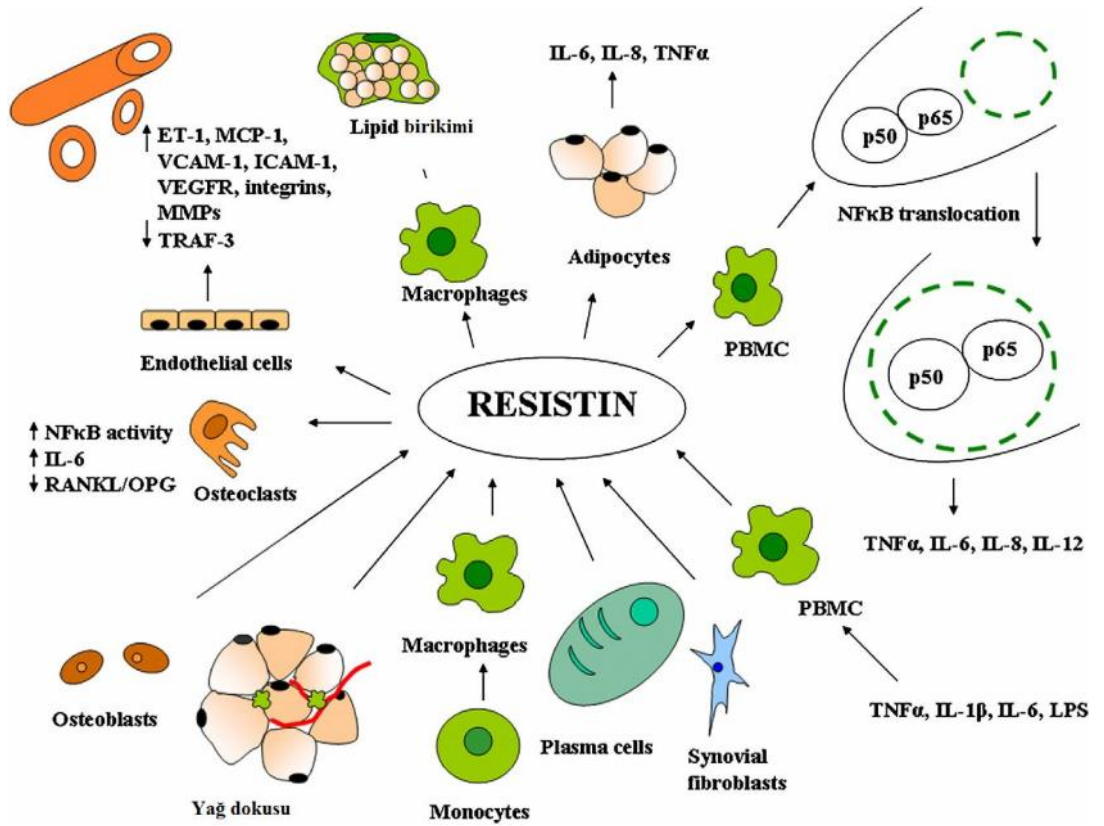
İnflamasyonun veya doku hasarının gerilemesiyle beraber CRP seviyeleri eliminasyon yarı ömrünün 4-9 saat olması nedeniyle hızla düşer (75,76). Kan seviyesindeki bu hızlı postinflamatuvar azalma hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlıdır. CRP düzeyi anemi, polisitemi, protein miktarı, hasta yaşı ve cinsiyetinden etkilenmez. CRP plazma konsantrasyonu >50 mg/L ise infeksiyona bağlı inflamasyon diğer inflamasyon tiplerinden ayırt edilir. CRP seviyesinin bir önceki güne göre %25 artması büyük ihtimalle sepsisi düşündürür (77).

2.10. Resistin

Ağır septik şok ve ağır sepsis, modern tıptaki gelişmelere rağmen mortalitesi %60'lara varan klinik sendromlardır (78). Ağır enfeksiyonlardaki yüksek mortalite ve morbiditenin ana sebebi muhtemelen aşırı, proinflamatuvar konakçı immün cevabıdır. İnflamasyon mediatörlerini tanımlamak immün modifiye edici tedavileri geliştirmede bize yardım edebilir. Yakın zamandaki kanıtlar, resistinin insan inflamasyonunda rol aldığını destekliyor.

Resistin, inflamasyon alanında bulunan moleküller veya resistin benzeri moleküller adıyla bilinen sistinden zengin proteinler ailesinin bir üyesi olup, 108 aa. uzunluğunda ve 12.5 kDa'lık bir peptid hormonudur. Resistin genel olarak farelerde çalışılmış ve bu proteini insülin direnci obezite ve tip 2 DM ile ilişkilendiren ikna edici kanıtlar bulunmuştur (79). İnsan ve fare resistini arasında sadece %55 aa. benzerliği vardır ve resistinin insan insülin düzenlenmesi obezite ve tip2 DM deki potansiyel rolü hakkındaki veriler henüz

kesinleştirilememiştir (80). Farelerde, protein esas olarak adipositlerden salgılanırken insanlarda ana kaynak monositlerdir (81,82) ve son zamanlardaki çeşitli raporlar resistinin muhtemelen inflamasyonda direkt rolü olduğunu belirtiyor. Ciddi inflamatuvar hastalık, obezite ve tip2 DMli hastalarda resistin ile IL-6, leptin, çözünebilir TNF- α reseptör2 ve CRP dahil diğer inflamasyon markerlarının korelasyonu olduğu bildirilmiştir (83). Resistinin kendisi, periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF- α ve IL-6 ve makrofajlarda IL-12' nin üretimin ve salınımına neden olur (84). Ayrıca romatoid artritli hastaların eklemlerinde de yükselmiştir. Lipopolisakkaritler resistin gen ekspresyonunu indükler (85) ve ilginç bir şekilde lipopolisakkarit verilen sağlıklı gönüllülerin plazma resistin seviyeleri hemen yükselir (83). Resistin ileti yolları tam olarak tariflenememiş olmasına karşılık muhtemelen makrofajlarda nükleer faktör $\kappa\beta$ transkripsiyon faktörüne bağlanır.



Şekil 1: Resistinin Etki Mekanizması

2001 yılında, resistinin ilk kez yağ dokusu-spesifik hormon olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde resistinin ekspresyonu artışının görüldüğü obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM ile açık olarak ilişkilendirilmiştir (86). Fare resistini primer olarak adipositlerde üretilirken insanlarda adiposit yerine esas olarak makrofajlardan üretilmiştir(87,88). Bunun yanında, fare ve insan resistini protein benzerliği sadece yaklaşık olarak %60'tır. Bu da hayvan deneylerinden sağlanan bilgilerin sadece bir kısmının insanlara aktarılabilceğini (50,89), insanlarki resistin rolünün daha az kesin oluşunu ve hem insan hem de kemirgenlerde farklı fizyolojik ilişkilerde kullanılıyor olabileceğini akla getirmiştir.

İnsanlaştırılmış fare resistin (humanized resistin mouse) modelini kullanılan yakın bir zamandaki çalışma ile bu modelin adipositlerden üretilen fare resistinini azalttığı fakat makrofajlardan elde edilen resistinin ekspresyonunu artırdığını ve böylelikle insan makrofaj resistinin proinflamatuvar özellikleri aracılığıyla insulin direncine katılığını göstermiştir (90).

2.11. Pentraxin-3

Pentraxinler akut faz inflamasyon yanıtında yer alan bir grup protein ailesidir. Klasik olarak karaciğerde inflamatuvar uyaranlara ikincil kısa pentraxin C-reaktif protein ve interlökin -6 üretilir (91). CRP mikroorganizmalara karşı birincil rezistansta yer alır ve hücrel artıklar ve ekstraselüler matrix proteinlerinin temizlenmesinde rol oynar (92). Prototip olarak uzun Pentraxin-3 (PTX3), klasik kısa pentraxinler gibi, immün sistemin aktivasyonunda primer olarak reseptör vazifesi görür. Ancak bu molekül moleküler yapı olarak CRP'den farklılıklar gösterir. Aynı şekilde gen organizasyonu, hücrel kaynağı, ortaya çıkışında etkili olan stimuluslar ve ligand tanıma yollarıda farklılık gösterir. PTX3 düzeyleri normal, sağlıklı insanlarda oldukça düşüktür (< 2ng/ml). PTX3 mononükleer fagositler, nötrofiller,

fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücrelerce çok hızlı bir biçimde inflamatuvar uyarılara karşı üretilir ve salınır (93,94). (Örneğin; IL-1 ve TNF α) PTX3 inflamasyonun erken safalarında merkezi veya önemli rol alır; mikrobiyal artıkları tanır, kompleman sistemini klasik yoldan aktive eder ve bu yolla makrofajların ve dentritik hücrelerin yabancı molekülü tanımasını kolaylaştırır (95). Bunun da ötesinde doku faktörü salınımı ile (TF) PTX3 salınımı arasında etkileşim olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (96,97).

Sepsis primer enfeksiyon odağından kaynaklanan inflamatuvar aktivasyon ile karakterizedir. Eğer enfeksiyon devam ederse bir çok mediatör sistemik dolaşıma katılır ve tipik olarak sepsisle ilişkili olan bulgu ve belirtilerin ortaya çıkmasına ve ikincil olarak organ yetmezliklerine neden olur. Tüm bu zararlı etkiler aynı zamanda koagülasyon disfonksiyonu nedeni ile de oluşabilir (98,99) (örn: koagülasyon aktivasyonu ve fibrinoliz arasındaki uyumsuzluk). TNF α , IL-6 ve CRP ciddi sepsis ve septik şoka bağlı olarak ortaya çıkan sistemik belirtilerde en önemli role sahip moleküllerdir (100).

PTX3 bir çok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyonun şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (101,102). Bu durumun ötesinde subgrup analizinde bulunan iki makalede (101,103) plazma PTX3 düzeyleri ciddi sepsisli ve septik şoklu ve hastalarda normal sağlıklı insanların ve sepsisli hastaların yer aldığı kontrol grubuna göre oldukça yüksek tespit edilmiştir.

PTX3 düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ile bu sendromun patofizyolojisi daha da iyi anlaşılmaktadır ve bu sayede gelecekte muhtemel daha iyi tedavi stratejileri geliştirilecektir.

Spesifik olarak, bu çalışmada ciddi sepsisin ilk günlerinde ve septik şokla ilgili mortalitede plazma PTX3 düzeyi yüksekliği arasındaki korelasyon hipotezi irdelenmiş ve buna bağlı olarak bu molekölün sepsisin erken safalarında ciddi sepsis hakkında ve septik hastalardaki mortalite hakkında belirteç olabileceği üzerinde durulmuştur.

2.12. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Sepsisin indüklediği ensefalopati septik şoklu hastaların %50'sinden fazlasında görülmekte ve yüksek mortalite ile ilişkisi bulunmaktadır (104). Bir çok hayvan modelinde beyinde sepsis gelişmesinden önce bir takım değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (105,106). Sepsis ya da septik şoktan ölen hastalarda iskemik ve hemorajik beyin lezyonları yapılan otopsilerde tanımlanmıştır (107,108).

Septik ensefalopatinin in vivo tanısı tam net ortaya konmamıştır. Çalışmalara ve otoritelere göre farklılık gösterebilmektedir (109,110). Glaskow koma skalasının kabulü ile (GKS), her ne kadar bu skala yaygın olarak serebral disfonksiyonu değerlendirmede kullanılsa da, çoğunlukla bu skala güvenilir olmamaktadır. Çünkü septik şoklu bir çok hasta sedatize edilmekte ve nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan önce mekanik ventilasyon uygulanmaktadır. Somatosensorial uyarı potansiyelleri, EEG, Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin hasarını gösterebilir ancak tüm bu yöntemlerin sedatize nörolojik durumunda değerlik olmayan hastalarda günlük uygulanması oldukça zararlıdır ve zordur. Aslında kontrast maddelerin kullanımı renal hasara neden olmakta ve hastaların radyoloji departmanına taşınması her zaman güvenli olmamaktadır. Son olarak trozin ve fenilalanin gibi plazma aminoasitlerinin düzeylerinin ölçülmesi rutin olarak kullanılmakta ve bu ölçümlerde septik ensefalopati şiddetini göstermemektedir (111).

Bu açıdan bakıldığında S-100 β ve nöronspesifik enolaz gibi belirteçler sepsisli hastalardaki beyin disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir (112,113). Bu proteinler yapılan birçok çalışmada inme (114), kardiyak arrest (115), kardiyak by pass (116) operasyonu, beyin hasarı (117) gibi durumlarda prognozu ve sonuçları öngörmekte oldukça güvenilirdir. S-100 β ile karşılaştırılınca nöron spesifik enolaz (NSE) travmatik beyin

hasarında (118) daha düşük spesifiteye sahiptir. Ancak lezyonları değerlendirme, inmedeki (119) sonuçları tahminde eşittir (120,121).

Sepsise ait hayvan modellerinde, artmış NSE düzeyleri baboonlardaki ölümcül sepsiste görülmüştür (122). Serum S-100 β düzeyleri invaziv intraserebral kandida lezyonları (106) olan farelerde erken dönemde yüksek olmuştur. Ciddi sepsis ile ilgili yapılan bir çalışmada NSE düzeyleri mortaliteyi tahmin edebilmektedir (123).

2.13. İNTERLÖKİN-6 (IL-6)

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin (hematopoetik büyüme faktörleri de dahil) ve enflamasyon mediyatörünün rol aldığı gösterilmiştir (124). Bu sitokinlerden en önemlileri; İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa'dır (TNF- α).

IL-6, 212 aminoasit içeren bir polipeptittir, biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için 184 aminoaside indirgenmesi gerekmektedir (125). Monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre IL-6 sentez yeteneğine sahiptir. İn vivo ve in vitro olarak IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını ve timus hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. İmmünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (125,126). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar. Bu nedenle de özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (125,127). Bir çalışmada da IL-6'nın enfeksiyonun hemen başında yükseldiği, ama yarı ömrünün 24 saat gibi çok kısa bir süre olması nedeniyle dolaşımdan kaybolduğu gözlenmiştir (128). Bazı çalışmalar, IL-6'nın yenidoğanlarda ve yetişkinlerde sepsisin erken ve duyarlı bir göstergesi olduğunu göstermiştir (125, 129, 130).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 01 Haziran 2010-01 Haziran 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Kritik Yoğun Bakım Servisi (AKYBS)'nde 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.

3.1. Olgu Seçimi

Hastalar Uluslararası Sepsis Konferansı kriterlerine uygun olarak sepsis ve ciddi sepsis, septik şok grubu olarak ikiye ayrıldı. Onsekiz yaş altı hastalar, gebeler, romatolojik problemlili hastalar travmalı hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Kontrol grubu yaş aralığı uygun gönüllü sağlıklı kişiler arasından seçildi.

3.2. Materyallerin toplanması ve saklanması

Çalışma grubuna alınan hastalar AKBYS'ne yatışından itibaren günlük vizitlerle takip edildi. Hastaların isim, adres, yaş ve demografik verileri beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar analizi, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin test sonuçları ile kan gazı analizi (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃) standart formlara günlük olarak kaydedildi. Sepsis, ciddi sepsis veya septik şok gruplarından 1. ve 24. saatlerde 5-7 ml kan örnekleri alındı. Bunun için 10 ml'lik tek kullanımlık, vakumlu, antikoagülanlı, cam tüpler kullanıldı. Alınan kanlar bir saat içinde 2.500 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Kontrol grubunda sadece bir defa kan alınarak aynı şekilde serumları ayrıldı. Çalışma ve kontrol grubundan alınan kanların ayrılan serumları çalışılincaya kadar -80C'de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü.

3.3. Çalışılan Belirteçler

3.3.1. PTX-3 Ölçümü

Pentraxin-3, R&D marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Testin prensibi, kantitatif sandwich enzim immunoassay metoduna dayanıyordu. Streptavidin ile kaplı plate, PTX-3'e özgü biyotinize monoklonal antikorla inkübe edildi. Plate yıkandıktan sonra ön işlemden geçirilmiş standartlar ve plazma örnekleri kuyulara eklendi. Mevcut PTX-3 biyotinize antikorla bağlandı. Bağlanmayanlar yıkandıktan sonra PTX-3 için spesifik enzim-bağlı konjugat eklendi. Tekrar yıkamadan sonra substrat eklenerek PTX-3 konsantrasyonu ile orantılı renk değişimi oldu ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Rengin yoğunluğu 450 nm de ölçüldü. Absorbanslar PTX-3 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart PTX-3 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin PTX-3 konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.3.2. NSE Ölçümü:

NSE, Dia Metra marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Standart, kontrol, serum örnekleri ve konjugat kuyucuklara eklendi. Mevcut NSE biyotinize antikorla bağlandı. Bağlanmayanlar yıkandıktan sonra TMB-subtrat eklendi. 15 dakika inkübasyonun ardından NSE konsantrasyonu ile orantılı renk değişimi oldu ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Rengin yoğunluğu 450 nm de ölçüldü. Absorbanslar NSE konsantrasyonu ile doğru orantılıydı. Standart NSE konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin NSE konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.3.3. Resistin Ölçümü

Resistin, AssayPro marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Testin prensibi, kantitatif sandwich enzim immunoassay metoduna dayanıyordu. Plate Resistin için spesifik monoklonal antikolarla kaplandı. Resistin standartları ve numuneler immobilize antikolarla ve resisitinin için spesifik biyotinize poliklonal antikolarla sandwich edildi. Bağlanmayanlar yıkandıktan sonra peroksidaz enzim substratı eklenerek renk değişimi gözlemlendi ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Rengin yoğunluğu 450 nm de ölçüldü.

Absorbanslar Resistin konsantrasyonu ile doğru orantılıydı. Standart Resistin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin Resistin konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.3.4. IL-6 Ölçümü

IL-6 AssayPro marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Testin prensibi, kantitatif sandwich enzim immunoassay metoduna dayanıyordu. Plate IL-6 için spesifik monoklonal antikolarla kaplandı. Resistin standartları ve numuneler immobilize antikolarla ve resisitinin için spesifik biyotinize poliklonal antikolarla sandwich edildi. Bağlanmayanlar yıkandıktan sonra peroksidaz enzim substratı eklenerek renk değişimi gözlemlendi ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Rengin yoğunluğu 450 nm de ölçüldü. Absorbanslar Resistin konsantrasyonu ile doğru orantılıydı. Standart Resistin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin Resistin konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.3.5. Prokalsitonin Ölçümü

PCT düzeylerinin ölçümü için B.R.A.H.M.S PCT sensitif KRYPTOR kiti kullanıldı. PCT Kryptor kiti insan serum ve plazma (EDTA, Heparinli) örneklerinde immunfloresan kryptor

assay cihazı ile PCT ölçümü için hazırlanmıştır. BRAHMS KRYPTOR nonradyoaktif enerji transferi temeline dayanan TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) teknolojisini kullanır. Bu transfer iki floresan tracer arasında yer alır.

Donör: Europium cryptate

Akseptör: XL665

Uyarımdan sonra cryptate 620 nm'de uzun ömürlü floresan bir sinyal yayar. XL665nm de kısa ömürlü bir sinyal yayar. Bu nonreaktif enerji transferi immunolojik komplekste donörün akseptöre yakınlığına bağlıdır. Antijen antikor kompleksinin oluşumu boyunca sinyal ölçülür. Antijen konsantrasyonu ile orantılı spesifik floresan çift parçadan geçerek kazanılır ve ayrılma dalga boyuna bağlı (spektral) ve zaman bağlı (temporal) ölçülür.

3.3.6. CRP Düzeyinin ölçümü:

CRP, DDS marka kitle turbidimetrik immunoassay prensibine göre antijen antikor reaksiyonu ölçülerek çalışıldı.

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 SPSS 11.5 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. Takip süresi ile GKS arasındaki ilişki

Spearman korelesyon katsayısı ile değerlendirildi. Septik şok ve sepsis bulguları ile numerik parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, T testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01 Haziran 2010-01 Haziran 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Kritik Yoğun Bakım servislerinde 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. 25 sepsis, 39 ciddi sepsis ve septik şoklu iki grup ve 30 kişilik kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 94 olgu dahil edildi. Grupların %39,1'i sepsis iken, %60,9'u ciddi sepsis ve septik şok hastası idi.

Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 64 idi. 25 sepsisli hastanın yaş ortalaması 61,3±23,7 idi. 39 ciddi sepsis septik şoklu hastanın yaş ortalaması 65,8±17,2 dü. Sepsis ve septik şok grubu arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4 Sepsis ve Septik Şok Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik Özellikler	Sepsis (n=25)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok (n=39)	P Değeri
Yaş	61,3±23,7	65,8±17,2	>0,05
Kadın	n=9 (%36)	n=14 (%35,9)	>0,05
Erkek	n=16 (%64)	n=25 (%64,1)	>0,05

25 sepsisli hastaların 9'u (%36'sı) kadın, 16'sı (%64'ü) erkekti. 39 ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların 14'ü (%35,9) kadın, 25'i (%64,1) erkekti. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok grubu arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4).

25 sepsisli hastanın nabız ortalaması $104,3\pm 23,7$ iken 39 tane ciddi sepsis septik şoklu hastada ortalama nabız $111,5\pm 20,4$ idi.

25 sepsisli hastanın ateş ortalaması $38,5\pm 0,6$ iken 39 ciddi sepsis septik şoklu hastanın ateş ortalaması $40,57\pm 14,756$ idi. 25 sepsisli hastanın ortalama solunum sayısı $21,9\pm 5,0$ iken 39 ciddi sepsis septik şoklu hastanın solunum sayısı $24,1\pm 5,4$ idi (Tablo 5).

Tablo 5 Sepsis, Ciddi Sepsis ve Septik Şok Gruplarında Klinik

Klinik	Sepsis (n=25)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok (n=39)	P Değeri
Ateş	$38,5\pm 0,6$	$40,5\pm 14,7$	$>0,05$
Nabız	$104,3\pm 23,7$	$111,5\pm 20,4$	$>0,05$
Solunum sayısı	$21,9\pm 5,0$	$24,1\pm 5,4$	$>0,05$
Normotansif	%72 (n=18)	%43,6 (n=17)	$>0,05$
Hipotansif	%28 (n=7)	%56,4 (n=22)	$>0,05$
GKS	$13,4\pm 3,3$	$11,6\pm 4,3$	$>0,05$

Sepsis ve septik şoklu hastaların tansiyonları değerlendirildiğinde 25 sepsisli hastanın 18'inde %72'sinde tansiyonu normal, 7 hastanın (%28'inin) hipotansifti, fakat bu 7 hastanın 10 dk sonra bakılan tansiyonları normotansifti. 39 septik şoklu hastanın 17'sinde (%43,6'sında) tansiyon normal iken, 22 hastanın %56,4'ünün tansiyonu hipotansifti (Tablo 5).

Sepsisli hastaların en sık geliş şikayeti ateş %48, ikinci sıklık genel durum bozukluğu %24 idi. Septik şoklu hastalarda ise %46,2 genel durum bozukluğu iken ikinci sıklık %43,6 ile ateşti.

Tablo 6 Hastaların Acil Servise Başvuru Nedenleri

Şikayet	Sepsis	Ciddi Sepsis ve Septik Şok
Ateş	%48,0	%43,6
Genel Durum Bozukluğu	%24,0	%46,2
Karın Ağrısı	%0,0	%5,1
İshal	%12,0	%2,6
Öksürük	%4,0	%0,0
İdrarda Yanma	%12,0	%2,6

Hastaların özgeçmişleri değerlendirildi.

Sepsisli 25 hastanın 8'i (%32'si) malignite hastası idi. İkinci sıklıkta %24 serebro vasküler olaylı (SVO) yatalak hastalar vardı. Ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastanın 9 tanesinde (%23,1) malignite, 6 tanesi (%15,4'ü) SVO hastasıydı. Sepsisli hastaların %16'sının, septik şoklu hastaların %10'nun özgeçmişini normaldi.

Sepsisli hastalarda en sık EKG bulgusu %48 normal sinüs ritmi iken, septik şoklu hastalarda en sık %66,7 sinüs taşikardisi idi. Sepsisli hastaların akciğer grafisinde %40 pnömoni vardı,%52 'si normaldi. Septik şoklu hastaların ise %46,22'sinde pnömoni vardı.

Gruplar değerlendirildine tanı olarak en sık %39 ürosepsis, ikinci sıklıkta %25 pnömosepsis idi.

Grupların arteriyel kan gazı değerleri:

Tablo 7 Grupların Arteriyel Kan Gazı Değerleri

Kan Gazı Değerleri	Sepsis (n=25)	Ciddi Sepsis- Septik Şok (n=39)	P Değeri
PH (ort±std)	7,41±0,070	7,40±0,097	>0,05
PCO₂ (ort±std)	34,54±7,31	33,35±9,93	>0,05
PO₂ (ort±std)	70,69±18,963	83,22±28,842	>0,05
HCO₃ (ort±std)	22,29±5,560	21,69±5,083	>0,05
O₂SAT (ort±std)	93,78±4,081	93,90±7,081	>0,05

Sepsis ve septik şok grubu arasında kan gazı parametreleri arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik yoktu (p>0,05).

Sepsis ve septik şok grubu arasında tam kan biyokimya laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik yoktu (p>0,05).

Tablo 8 Grupların Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar	Sepsis (ort±std)	Septik Şok (ort±std)	P
WBC	12,5±9,9	16,8±9,8	>0,05
Hgb	11,3±2,7	11,1±2,4	>0,05
Plt	234,8±135,9	235,1±166,9	>0,05
Glukoz	166,6±70,3	142,1±61,1	>0,05
Üre	85,4±55,0	96,6±70,8	>0,05
Kreatinin	1,9±1,7	2,2±1,5	>0,05

WBC: Lökosit Hgb: Hemoglobin Plt: Platelet

Sepsis grubunun %56'sında kültür sonuçları normal iken, üreme olan grup içerisinde en sık %12 kan kültüründe, ikinci olarak %8 idrar kültüründe üreme oldu.

Septik şok grubunda %43,8'inde kültürde üreme olmaz iken ,%12 kan kültüründe,%5 trakea,%5 idrar kültüründe üreme oldu.

Kan kültüründe en sık patojen %37,5 Koagulaz negatif S. aureus, idrar kültüründe en sık %28,5 E.coli, trakea kültüründe ise en sık patojen %66,6 Acinetobacter baumani idi.

25 sepsisli hastanın ortalama hastanedeki takip süresi $12,12 \pm 17,196$ idi,39 ciddi sepsis septik şoklu hastanın ortalama takip süresi $13,38 \pm 8,804$ idi.

Sepsisli hastaların ortalama GKS değeri $13,4 \pm 3,3$ iken septik şoklu hastaların ortalama GKS değeri $11,6 \pm 4,3$ idi.

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat CRP, PCT değerlerine bakıldı. Sepsis ve ciddi sepsis septik şok arasında CRP, PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 9 Grupların 1. ve 24. Saatteki CRP ve PCT Değerleri

Belirteç	Sepsis (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok (ort±std)	P Değeri
CRP-1.saat	$87,8 \pm 22,3$	$80,1 \pm 34,7$	$>0,05$
CRP-24.saat	$89,1 \pm 31,5$	$87,8 \pm 28,0$	$>0,05$
PCT-1.saat	$26,4 \pm 40,8$	$15,3 \pm 24,3$	$>0,05$
PCT-24.saat	$18,4 \pm 25,4$	$11,9 \pm 17,4$	$>0,05$

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat CRP, PCT değerlerine bakıldı. Bu düzeyler ortalama takip süresi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yönden anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Tablo 10 Grupların Ortalama CRP ve PCT Değerleri ile Takip Süresi Arasındaki İlişki

Belirteç	Sepsis Grubu (r değeri)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (r değeri)
CRP-1.saat	-,098	-,084
CRP-24.saat	-,178	,107
PCT-1.saat	,044	-,147
PCT-24.saat	,100	-,139

r=Spearman Sıra Korelasyonu

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat CRP, PCT değerlerine bakıldı. Bu düzeyler ortalama GKS ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yönden anlamlı ilişki tesbit edildi.

Septik şok grubunda hastaların GKS ile PCT 1.saat ve 24.saat düzeyleri ile negatif ilişki saptandı. PCT düzeyleri arttıkça, hastaların GKS değeri düştü, CRP ile ilişki kurulamadı ($p>0,05$).

Tablo 11 Grupların Ortalama CRP ve PCT Değerleri ile GKS İlişkisi

Belirteç	Sepsis Grubu (r değeri)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (r değeri)
CRP-1.saat	,004	,012
CRP-24.saat	-,288	-,017
PCT-1.saat	,050	-,483*
PCT-24.saat	-,158	-,569*

* $P<0.01$

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat Biomarker düzeylerinin kontrol grubuna göre ilişkisine bakıldı. Kruskal- Wallis testi yapıldı. PTX-3, IL-6, Resistin, NSE, 1. saat ile 24. saat değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı sonuç değerlendirildi ($P<0.001$).

Tablo 12 Belirteçlerin Gruplar İçindeki Ortalama Değerleri

Belirteçler	Kontrol Grubu (ort±std)	Sepsis Grubu (ort±std)	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu (ort±std)	P Değeri*
Ptx3-1.saat	4,4 ±4,3	152,9±119,0 ^a	115,7±100,4 ^a	<0,001
Ptx3-24.saat	4,4 ±4,3	105,4 ±128,5 ^a	50,9±60,4 ^a	<0,001
IL6-1.saat	12,0±17,1	600,5 ± 988,1 ^a	288,8±625,2 ^a	<0,001
IL6-24.saat	12,0±17,2	534,40 ±971,7 ^a	271,3±54,1 ^a	<0,001
Resistin-1 saat	15,1±4,9	108,5 ±43,1 ^a	114,4±34,4 ^a	<0,001
Resistin-24saat	15,1±4,9	115,3±33,9 ^a	112,4±38,6 ^a	<0,001
NSE-1.saat	5,9±5,7	19,1±13,8 ^a	23,2±24,2 ^a	<0,001
NSE-24.saat	5,9±5,7	17,3±17,2 ^a	22,0±18,7 ^a	<0,001

^aKontrol grubuna göre $p<0.05$

Sepsisli hastaların 14'ü (%56 'sı) taburcu olurken,11'i (%44'ü) exitus oldu. Septik şoklu hastaların 18'i (%46,2'si) taburcu olurken,21'i (%53,8'i) exitus oldu.

Tablo 13 Grupların Tedavi Sonrası Hastanedeki Sonuçları

Sonuç	Sepsis Grubu	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu	P Değeri
Taburcu	%56 (n=14)	%46,2 (n=18)	p>0,05
Exitus	%44 (n=11)	%53,8 (n=21)	p>0,05

Ki-kare: 0,59

Sepsisli hastaların %44'ü hayatını hastanede kaybetti,%1'i taburcu olduktan sonra ilk 30 gün içinde evinde hayatını kaybetti, %55'i taburcu olduktan sonraki ilk 30 günde yaşıyordu.

Septik şoklu hastaların %59'u hayatını hastanede kaybetti,%7,7'si taburcu olduktan sonra ilk 30 gün içinde evinde hayatını kaybetti, %33,3'ü taburcu olduktan sonraki ilk 30 günde yaşıyordu.

Tablo 14 Grupların Taburcu Olduktan Sonraki Sonuçları

Prognoz	Sepsis Grubu	Ciddi Sepsis ve Septik Şok Grubu	P Değeri
Hastanede Exitus	%44,0	%59,0	p>0,05
Taburcu Sonrası İlk 30 Günde Exitus	%0,0	%7,7	p>0,05
Taburcu Sonrası İlk 30 Günde Yaşayan	%56	%33,3	p>0,05

Ki-kare: 4,42

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat Belirteç düzeylerinin takip süresi ile ilişkisine bakıldı.PTX3-1.saat ile Resistin 24.saat düzeyleri ile anlamlı idi (p<0.05).

PTX3-1.saat düzeyleri yüksek olan hastaların hastanedeki takip süreleri ile negatif orantı nedeniyle daha kısa oluyor.

Resistin 24.saat düzeyleri yüksek olan hastaların hastanedeki takip süreleri pozitif orantı nedeni ile uzuyor.

IL-6 ile NSE ile takip süresi arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi ($P > 0,05$).

Tablo 15 Belirteçlerin Takip Süresi ile Korelasyonu

Belirteçler	Sepsis Grubu	Ciddi Sepsis-Septik Şok Grubu
Pentraxin3 -1. Saat	-0,492*	-0,24184
Pentraxin3 -24. Saat	-0,29987	-0,03788
Resistin-1.saat	0,169088	0,191115
Resistin-24.saat	0,155545	0,337*
IL6-1.saat	-0,1923	0,124061
IL6-24.saat	-0,38178	0,120368
NSE-1.saat	-0,29174	-0,11413
NSE-24.saat	0,102983	0,18543

* $P < 0.05$

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat belirteç düzeylerinin ortalama GKS değeri ile ilişkisine bakıldı. Korelasyon bulunamadı.

Tablo 16 Belirteçlerin GKS ile Korelasyonu

Belirteçler	Sepsis Grubu (r değeri) (GKS)	Ciddi Sepsis-Septik Şok Grubu (r değeri) (GKS)
-------------	----------------------------------	---

Pentraxin3 -1. Saat	-0,289	-0,222
Pentraxin3 -24. Saat	-0,246	-0,197
Resistin-1.saat	0,017	-0,011
Resistin-24.saat	-0,264	-0,034
IL6-1.saat	0,110	0,041
IL6-24.saat	0,058	-0,042
NSE-1.saat	-0,276	0,050
NSE-24.saat	0,068	-0,036

r=Spearman Sıra Korelasyon

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarında biomarkaerların 1. saat ve 24.saat arasındaki değişiklikler değerlendirildi, istatiktiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 17 Belirteçlerin 1. ve 24. Saat Arasındaki Değişikliklerin Gruplar Arasındaki İlişkisi

Parametrenin zaman içindeki değişikliği	Sepsis	Ciddi sepsis/septik şok	P değeri
Ptx3-1.saat/24.saat arasındaki fark	-47,4960	-65,9105	>0,05
IL6-1.saat/24.saat arasındaki fark	-66,1080	-17,5114	>0,05
Resistin-1.saat/24.saat arasındaki fark	6,8480	-2,0714	>0,05
NSE-1.saat/24.saata arasındaki fark	-1,8280	-1,2486	>0,05

5. TARTIŞMA

SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok organizmada birçok sistemi ilgilendiren oldukça kompleks klinik tablolardır. Klinik olarak yapılan tanısal yaklaşımlar çoğu kez hastalarda

kötü prognozun önceden belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Bunun dışında klinik tanılarının 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 inflamatuvar belirteçlerin prognostik değeri 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 (129). 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. Tüm organ ve sistemleri etkileyen, sistemik inflamatuvar bir reaksiyon görülür (131).

Sepsis yaşlılarda, immün yetmezliği olanlarda ve ağır hastalarda morbidite ve ölümün en yaygın nedenidir. Yoğun bakımlarda ölüm en sık sepsis ile olmaktadır. Sepsis toplumda ölümün majör sebeplerindendir. Amerika'da her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi hayatını kaybeder (157).Yeni tedavi modellerinin geliştirilmiş olmasına rağmen sepsiste ölüm oranı hala yüksek seyretmektedir. Bizim çalışmamızda Sepsisli hastaların 14'ü (%56 'sı) taburcu olurken,11'i (%44'ü) exitus oldu. Septik şoklu hastaların 18'i (%46,2'si) taburcu olurken,21'i (%53,8'i) exitus oldu. 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. Tanı ve tedavideki bu sonuçlar bakıldığında özel bir test sepsisin ayırıcı tanısında faydalı olabilir

(132). 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 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 sayılabilir (133,134). Bazı hasta grupları sepsise 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 sepsisin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (135). Lai ve arkadaşlarının yaptığı SIRS'lı 262 yaşlı hastada yaptığı çalışmada diyabetes mellitus ve malignensi en yaygın alta yatan hastalık olarak tespit edilmiştir ve bunu kronik böbrek hastalığı ve karaciğer sirozu takip etmiştir (136). Bizim çalışmamızda ise 25 sepsisli hastanın 8'i (%32'si) malignite hastası idi. İkinci sıklıkta %24 SVO'lu immobil hastalar vardı. 39 septik şoklu hastanın 9 tanesinde (%23,1) malignite, 6 tanesi (%15,4'ü) SVO hastasıydı. Sepsisli hastaların %16'sının, septik şoklu hastaların %10'nun özgeçmişinde hayati bir hastalık ya da ilaç kullanım hikayesi yoktu.

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 popülasyonun %49,6' sı erkek, %50,4'ü kadın hastalardan oluşmuştur. Ciddi sepsis insidansı popülasyonda 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 (137). Nguyen ve arkadaşlarının sepsisin erken dönemlerde S-100 β ve NSE düzeylerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması 66 (18-89) olarak bulunmuştur ve hastaların %63'ü erkek, %37'si kadın olarak tespit edilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 64 idi. Sepsisli 25 hastanın yaş ortalaması 61,3 \pm 23,7 idi. Ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastanın yaş ortalaması 65,8 \pm 17,2 idi. Sepsisli 25 hastanın 9'u (%36'sı) kadın, 16'sı (%64'ü) erkekti. Ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastanın 14'ü (%35,9) kadın, 25'i (%64,1) erkekti.

Septik şokta, yeterli sıvı resüsitasyonu sonrası artmış kardiyak indeks ve azalmış sistemik vasküler direnci sonucu hipersirkülatuar durum söz konusudur. Bununla birlikte birçok çalışma, septik şoklu hastalarda sol ventriküler performansın intrinsik depresyonu konusunda açık kanıtlara sahiptir (139). 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 siktir ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu volüm eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için bir kompanzasyon mekanizmasıdır (140). Çalışmamızda sepsis, ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların tansiyonları değerlendirildiğinde sepsisli 25 hastanın 18'inde (%72) tansiyon normal, 7 hastada (%28'inin) hipotansifti, ciddi

sepsis ve septik şoklu 39 hastanın 17'sinde (%43,6) tansiyon normal iken, 22 hastanın (%56,49) tansiyonu düşüktü.

Çalışmamızda da en sık başvuru semptomu sepsis grubunda ateş %48, ikinci sıklık genel durum bozukluğu %24 dü. Septik şoklu hastalarda ise %46,2 genel durum bozukluğu iken ikinci sıklık %43,6 ile ateşti.

Sepsisli 25 hastanın ortalama nabızı 104 iken ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastada nabız ortalaması 111 idi. Sepsisli 25 hastanın ateş ortalaması 38 iken, ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastanın ateş ortalaması 40 idi. Sepsisli 25 hastanın ortalama solunum sayısı 21 iken, ciddi sepsis septik şoklu 39 hastanın solunum sayısı 24 idi.

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 (141). Kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (142). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37,9'unda kültür sonuçları pozitif bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde sepsis grubunun %56'sında kültür sonuçları normal iken, üreme olan grup içerisinde en sık kan kültüründe (%12), ikinci olarak idrar kültüründe (%8) üreme oldu.

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 (144). Valles ve arkadaşlarının yaptığı toplumdan elde edilen bakteriyemili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmasında 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 (145). Bizim çalışmamızda Septik şok grubunda %43,82'sinde kültürde üreme olmaz iken, kan kültüründe %12, trakea %5, idrar kültüründe %5 üreme oldu. Kan kültüründe en sık patojen Koagülaz negatif Stafilokokkus Aureus %37,5, idrar kültüründe en sık E.coli %28,5, trakea kültüründe ise en sık patojen Acinetobacter baumani %66,6 idi.

Çalışmamızda, Resistin, Penteraxin 3, IL-6, Nöron Spesifik Enolaz 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 hastada 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 (146). Povoia ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise CRP için duyarlılık %93,4, özgüllük %86,1 olarak bildirilmiştir (147). 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 (28). PCT'nin özellikle

septik şokun tanımlanması açısından hastalığın hangi döneminde alınırsa alınsın anlamlı olabileceğini göstermektedir. Suprin ve arkadaşları septik şoklu hastalarda prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (148). Muller ve arkadaşları, sepsisin şiddeti ile serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir (132). Ancak Muller ve arkadaşlarının'nın 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 (148,149). Claeys ve arkadaşları, sepsis olgularında başlangıç PCT ve CRP düzeylerinin kötü gidişin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir (150). Diğer yandan, ölümlü sonuçlanan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama TNF- α ve CRP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmaması, hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç TNF- α ve CRP değerlerinin belirleyici olmadığını düşündürmektedir (151,152). Çalışmamızda sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat CRP ve PCT değerlerine bakıldı. Sepsis ve ciddi sepsis septik şok arasında CRP ve PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. 1.saat ve 24. saat CRP ve PCT değerler ortalama takip süresi ile karşılaştırıldı, anlamlı ilişki tespit edilemedi. Hastalardan alınan kan numunelerinin 1. ve 24.saat arasında sınırlanması çalışmamızın dezavantajıdır.

Nozokomiyal sepsis olgularında ortalama hastanede ek yatış süresi değişik çalışmalarda 7-28,5 gün arasında bulunmuştur (153,156). Karşılaştırmalı gruplarda yapılan çalışmalarda Pittet ve arkadaşları, nozokomiyal sepsis ve kontrol grupları için hastanede yatış süresini sırasıyla 5,4 ile 30 gün, Valles ve arkadaşları sırasıyla 34,6 ile 6,1 gün olarak bulmuşlar ve bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0,05$) (154,155). YBÜ, diğer bölümlere göre nozokomiyal sepsis sıklığının fazla olduğu yerler olup, Valles ve arkadaşlarının çalışmalarında hastanın YBÜ'ye kabulü ile nozokomiyal sepsis gelişimi

arasında yaklaşık 16 günlük bir süre geçtiği belirlenmiştir (155). Bu sonuç ek yatış süresinin uzamasında ve nozokomiyal sepsis gelişmesinde YBÜ'nün önemli bir faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda, sepsisli 25 hastanın ortalama hastanedeki takip süresi 12 gündü, ciddi sepsis ve septik şoklu 39 hastanın ortalama takip süresi 13 gündü.

Sepsis toplumda ölümün majör sebeplerindendir. Amerika'da her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi hayatını kaybeder (157). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı sepsis ile ilgili çalışmada hastaların %42,5'i ölmüştür (143). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan Sepsisli hastaların 14'ü (%56 'sı) taburcu olurken, 11'i (%44'ü) exitus oldu. Septik şoklu hastaların 18'i (%46,2'si) taburcu olurken, 21'i (%53,8'i) exitus oldu.

Sepsisli hastaların %44'ü hayatını hastanede kaybederken, %1'i taburcu olduktan sonra ilk 30 gün içinde evinde hayatını kaybetti, %55'i taburcu olduktan sonraki ilk 30 günde yaşıyordu.

Septik şoklu hastaların %59'u hayatını hastanede kaybederken, %7,7'si taburcu olduktan sonra ilk 30 gün içinde evinde hayatını kaybetti, %33,3'ü taburcu olduktan sonraki ilk 30 günde yaşıyordu.

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat PTX-3, IL-6 Resistin, NSE düzeylerinin kontrol grubuna göre ilişkisine bakıldı. PTX-3, IL-6, Resistin, NSE, 1. saat ile 24. saat değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı idi.

Sepsisle ilgili klasik nörolojik tablo septik ensefalopatidir, SSS'nin reversibl disfonksiyonu olarak tanımlanır. Ciddi ajitasyon ve iritabiliteden stupor, komaya kadar değişen klinik spektruma neden olabilir. Sprung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik ensefalopati septik hastaların %50'den fazlasında meydana gelmiştir (158). Ebersoldt ve arkadaşları da sepsis ile ilişkili deliryumu yeniden değerlendirdiğinde prevalansının %9-71 arasında değiştiğini rapor

etmiştir (159). Çalışmamızda değerlendirmeye alınan sepsisli hastaların ortalama GKS değeri $13,4 \pm 3,3$ iken septik şoklu hastaların ortalama GKS değeri $11,6 \pm 4,3$ idi.

Weigand ve ark. yaptıkları çalışmada, yoğun bakımda sepsisli hastalarda NSE düzeylerinin klinik gidişi ön görmede kullanılabileceğini ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (138). Septik ensefalopati tanısı, yoğun bakımlardaki en sık gelişen metabolik ensefalopati olup, tanısı halen çoğunlukla GKS baz alınarak yapılmaktadır. Sedatize edilmeyen septik şoklu hastalarda bu skala asidoz, ateş, hiperkapni gibi durumlarla agreeve olabilirken, kötü skorlarda çoğunlukla mortaliteyi yansıtmamaktadır. GKS değişmez olarak düşünülmemekte ya da normal hastalar ile sedatize hastalarda kullanılmamaktadır. Yani beyin disfonksiyonu ve yapısal hasarın tesbiti ancak ilerlemiş olgularda mümkün olmaktadır (160). NSE potansiyel bir diğer biyokimyasal belirteçtir. Nöronlar içinde lokalize gliolitik bir enzimdir ve travma, kardiyak arrest, diğer nörolojik bozukluklarda nörolojik hasarın markeri olarak kullanılmıştır (160). Son zamanlarda sepsis veya septik şoklu erişkinlerde NSE'da benzer artışlar gösterilmiştir (160). Nguyen ve arkadaşları sepsis veya septik şoklu 170 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların %53'de NSE'da artış ve bu markerlarda artışın mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, NSE ve GKS ile bağıntı göstermediğini belirtmişlerdir (160). Bizim çalışmamızda ise NSE ile GKS arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Septik şok grubunda hastaların PCT 1. saat ve 24. saat düzeyleri ile negatif ilişki saptandı. PCT düzeyleri arttıkça, hastaların GKS değerinin düştüğü görüldü. GKS ile CRP arasında ilişki bulunamadı. PCT değerinin yüksek olması GKS değerini düşüreceği için kötü prognoz ve mortalite ile bağdaştırıldı.

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. Saat ve 24. Saat CRP ve PCT değerlerine bakıldı. Bu düzeyler ortalama takip süresi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yönden anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Mauri ve arkadaşlarının ciddi sepsis ve septik şokta Pentraxin-3'ün mortalite ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, dolaşımdaki PTX 3 düzeyi yüksekliği ile ciddi sepsis ve septik şokun tespit edildiği ilk günlerde prognozun kötü olması arasında bağıntı olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca plazma PTX 3 düzeyi yüksekliği ile hastalık şiddeti, organ disfonksiyonu ve koagülasyonu aktivasyon belirteç düzeyleri arasında anlamlı bağlantı bulunduğunu belirtmektedirler. PTX 3'ün güçlü biçimde klinik parametreler ve prognoz ile (IL-6, TNF α , CRP) korele olduğunu bildirmektedirler (161). Jonas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, septik şoklu hastalar sepsis ile karşılaştırıldığında bariz şekilde yükselmiş resistin seviyeleri vardı. Her iki grupta da resistin düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha yüksekti. Ölen hastaların resistin seviyeleri sağ kalanlara göre fazlaydı ama fark istatistiksel öneme ulaşmadı. Septik hastalarda genel olarak seviyeler büyük miktarlara yükselmişti. Klinik durum ve IL-6,IL-8,IL-10 sitokin ölçümlerine bakıldığında resistindeki yükselmenin geç ortaya çıktığı görüldü. Artışın yavaş olmasına rağmen resistin konsantrasyonunları çalışılan periyod boyunca yüksek kalmaya devam etti. 14. günde örnek alınan 15 hastanın 10 tanesinde resistinin yüksek kalmaya devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bu zaman noktasında hastalığın şiddeti ve resistin seviyeleri arasındaki uyum hala bariz olarak kuvvetliydi (162). Bizim çalışmamızda sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat belirteç düzeylerinin takip süresi ile ilişkisine bakıldı. PTX3-1. saat ile Resistin 24. saat düzeyleri ile anlamlı idi. PTX3-1. saat düzeyleri yüksek olan hastaların hastanedeki takip süreleri ile negatif orantı nedeni ile hastanedeki kalış süreleri daha kısa olduğu tespit edildi. Resistin 24.saat düzeyleri yüksek olan hastaların hastanedeki takip süreleri pozitif orantı nedeni ile uzadığı tespit edildi. IL-6 ile NSE ile takip süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

6. SONUÇ VE SINIRLAMALAR

Sonuç olarak;

1) Bu çalışma sepsis tablosundaki hastaların klinik tanımı ve prognoz tayini açısından hastalık süresince CRP, PCT, PTX-3, Resistin, IL-6, NSE'in aktif olarak izlenmesi esasına dayalı bu alanda prospektif olarak yapılmış olan bir çalışmadır.

2) Çalışmamız PCT, PTX-3, Resistin'in sepsis ve ilgili tabloların tanısında yol gösterici olabilese de hastanede kalış süresinde, prognoz tayininde de yararlı olabileceğini, aynı zamanda tanı açısından ek testlere gereksinim olabileceğini göstermektedir.

3) Buna karşın PCT'nin yüksek özgüllük ve duyarlılık ile hem tanı hem de prognoz tayininde sepsis, septik şok için kullanılabilir olduğu teyid edilmiştir.

4) Özellikle PTX-3, Resistin ve NSE'in, Sepsis gruplarının daha iyi standarditize edildiği, seçilmiş çok sayıda hastanın dahil edildiği kapsamlı çalışmalarla sepsis prognozundaki öneminin ortaya konacağına inanıyoruz.

5) Hastalardan alınan kan numunelerinin 1. ve 24. saat arasında sınırlanması çalışmamızın dezavantajıdır.

7. ÖZET

Amaç

Yoğun bakım kökenli SIRS, sepsis ve septik şok hastalarda CRP, prokalsitonin (PCT) , pentraxin-3 (PTX-3) , IL-6, resistin, nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri aktif olarak izlenip, bunların tanısal ve prognostik değeri araştırmak.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 25 sepsis, 39 ciddi sepsis ve septik şoklu iki grup ve 30 kişilik kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 94 olgu dahil edildi. Tüm olguların anamnez, risk faktörleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Hasta grubunda ve kontrol grubunda 1.ve 24'üncü saatlerde iki kez alınan örneklerde PTX-3, NSE, IL6, Resistin, PCT, CRP değerlerine bakıldı.

Bulgular

Sepsis, septik şok grubunda ortalama CRP 1. Saat değerleri sırasıyla 87,8 / 88,1 bulundu.

CRP'nin 24.'üncü saat ölçüm değerleri sırasıyla 89,1 / 87,8 bulundu.

Ortalama PCT 1. saat değerleri sırasıyla 26,4 / 15,3 bulundu. PCT 24. saat değerleri sırayla 18,4 / 11,9 bulundu. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat CRP, PCT değerlerine bakıldı. Bu düzeyler ortalama takip süresi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yönden anlamlı ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$). Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1.ve 24. saat CRP, PCT değerlerine bakıldı. Bu düzeyler ortalama GKS ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yönden anlamlı ilişki tesbit edildi.

Septik şok grubunda hastaların PCT 1. saat ve 24. saat düzeyleri ile negatif ilişki saptandı. Düzeyler arttıkça, hastaların GKS değeri düştü. CRP ilişki kurulamadı ($p>0,05$).

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat biomarker düzeylerinin kontrol grubuna göre ilişkisine bakıldı. PTX-3, IL-6, Resistin, NSE, 1 saat ile 24. saat değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı idi. Kontrol grubu, sepsis ve septik şok grubunda ortalama 1. Saat PTX-3 değerleri sırayla 4,4 / 152,9 / 115,7 / bulundu. Ortalama 24. saat PTX-3 değerleri sırayla 4,4 / 105,4 / 50,9 / idi. Kontrol grubu, sepsis ve septik şok grubunda ortalama 1. saat IL-6 değerleri sırayla 12,0 / 600,5 / 288,8 / bulundu. Ortalama 24. saat IL-6 değerleri sırayla 12,0 / 534,4 / 271,3 / idi. Resistin 1. saat değerleri ortalama sırayla 15,1 / 108,5 / 114,4 / bulundu. Ortalama 24. saat değerleri sırayla 15,1 / 115,3 / 112,4 / idi. NSE 1. saat değerleri ortalama sırayla 5,9 / 19,1 / 23,2 / bulundu. Ortalama 24. saat IL-6 değerleri sırayla 5,9 / 17,3 / 22,0 / idi.

Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok gruplarındaki ortalama 1. saat ve 24. saat biomarker düzeylerinin takip süresi ile ilişkisine bakıldı. PTX3-1.saat ile Resistin 24.saat düzeyleri ile anlamlı idi ($p<0,05$). Sepsis grubunda PTX-3 1.saat ortalama değeri -0,492 bulundu. Septik şok grubunda Resistin 24. saat değeri 0.337 idi.

Sonuç

CRP ve PCT' nin sepsis ve ilgili tabloların tanısında yol gösterici olabilse de prognoz tayininde yeterince yararlı olamadığı, buna karşın PCT değerinin yüksek olması GKS değerini düşüreceği için kötü prognoz ve mortalite ile bağdaştırılabilir.

Sepsis ve septik şok hastalarında PTX-3, IL-6, Resistin, NSE değerlerinin anlamlı olduğu, takip süresi ile ilişkileri nedeniyle özellikle PTX-3, Resistin'nin mortalitenin habercisi olup sepsis ve septik şokta kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Anahtar kelimeler

Pentraxin-3, IL-6, NSE, Resistin, PCT, CRP

8. ABSTRACT

AIM

The aim of this study is to investigate the diagnostic and prognostic value of CRP, procalcitonin(PCT), pentraxin-3(PTX-3), IL-6, resistin and neuron specific enolase (NSE) levels in patients with SIRS, sepsis and septic shock at the intensive care unit.

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 patient history, risk factors, phsiycal findings, labratory tests for all patients. In tree groups first hour and 24.hour PTX-3, NSE, IL-6, resistin, PCT, CRP levels measured.

RESULTS

In sepsis and septic shock group, the mean first hour CRP values, respectively 87.8 / 88.1 found. CRP 24 'th hour of measurement values of 89.1 / 87.8 found.

The average values of the first hour PCT was found 26.4/15.3 respectively. PCT 24'th hour values were 18,4 / 11,9. In sepsis, severe sepsis and septic shock groups the average first hour and 24'th hour CRP, PCT values were measured.

These levels compared with an average follow-up period. An istatistically significant relationship was not detected ($p > 0.05$). In sepsis, severe sepsis and septic shock groups the average 1.ve 24 hours of CRP, PCT levels measured. These levels compared with mean of Glaskow Coma Scale (GCS). There was istatistically significant relationship.

Group of patients with septic shock, a negative relationship with the first hour and 24'th hour PCT levels. Higher levels correlated with the decrease of GCS. Relationship with CRP wasn't found. ($p > 0.05$).

In sepsis, severe sepsis and septic shock groups the average first hour and 24'th biomarker levels compared with the control group. PTX-3, IL-6, resistin, NSE levels was higher istatistical significantly at the first hour and 24'th hour than control group. In the control group, sepsis and septic shock group, the mean first hour PTX-3 values respectively 4.4 / 152.9 / 115.7 / found.

Average 24'th hour PTX-3 values was found respectively 4.4 / 105.4 / 50.9. In control group, sepsis and septic shock group avarage of first hour IL-6 levels were respectively 12,0/ 600,5 / 288,8. Avarage of 24'th hour IL-6 levels were respectively 12,0 / 534,4 / 271,3. Avarage of resistin first hour levels were respectively 15,1 / 108,5 / 114,4. Avarage 24'th hour levels of resistin were respectively 15,1/115,3/112,4. The avarage of NSE first hour levels were respectively 5,9/ 19,1/ 23,2. The avarage of 24'th hour levels of IL-6 were respectively 5,9/ 17,3/ 22,0.

In sepsis, severe sepsis and septic shock groups, the average first hour and 24'th biomarker levels compared with the follow-up times. First hour PTX-3 level and 24'th resistin levels were significantly higher ($p < 0.05$).

In sepsis group, the mean value of the firs hour PTX-3 found -0,492. In septic shock group 24'th hour resistin level was found 0,337.

CONCLUSION

CRP and PCT can have value in the diagnosis of sepsis and sepsis related situations but there is not enough clue that they can predict the prognosis. High PCT levels may cause reduced Glasgow Coma Scale so this can be related with poor prognosis and mortality.

PTX-3, IL-6, resistin, NSE levels were meaningly high in patients with septic shock and sepsis. As its follow up time and correlation PTX-3 and resistin can predict mortality and can be commonly used in the future in patients with sepsis and septic shock.

9. 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. Hussein Z, Beerahc M, Grover R, Jordan B, Jeffs R, Donaldson J, et al: Pharmacokinetics of Nitric Oxide Syntase Inhibitor L-N – Metyargininehydrochloride in patients with septic shock study group. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; 65(1): 1-9
6. Niderman MS, Fein AM. Sepsis Syndrome, The Adult Respiratory Distress Syndrome, and Nasocomial Pneumonia: a Common Clinical Sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11: 633-56
7. Bone RC. Sepsis Syndrome: New Insights into Its Pathogenesis and Treatment. *Infectious Diseases Clin Nort Am* 1991; 793-805
8. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP: Sepsis Syndrome: Avalid Clinical Entitiy. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-399
9. Bone RC: Sepsis, The Sepsis Syndrome, Multiorgan Failure: A Plea for Comparable Definitions *Ann Inter Med* 1991; 114: 332-333
10. 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
11. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calondra T: Antimicrobial Therapy for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: An Evidence-Based Review. *Crit Care Med* 2004;

32(11): 495-512

12. Haris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al: Manifestations of Sepsis 1987; 147(11): 1895-906

13. 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

14. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative Sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome. Clin Infect Dis 1992; 14(6): 1213-28

15. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBreuque DR: Frequency and Characteristic of Hyperbilirubinemia Associated with Bacteriemia. Rev Infect Dis 1985; 7(1): 1-9

16. 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

17. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE: Hastane İnfeksiyonu Etkeni Opurtunist Gram-negatif Çomaklar. 1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi Kitabı 1992; 32-6

18. 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

19. 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

20. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al: The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307–312

21. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S: Role of resistin in obesity, insulin resistance, and type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 243–256
22. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472–476
23. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al: Resistin/ Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199–2202
24. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Med.* 2004; 1:e45
25. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF-B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334: 1092–1101
26. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, et al: Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 2002; 530: 158–162
27. 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
28. 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
29. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al; Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptorgamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202

30. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5455
31. 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
32. Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA: Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(3); 531-539
33. 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
34. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812
35. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Inrona M, Mantovani A: Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483–3493
36. 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
37. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337–366

38. 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
39. 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
40. Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37: 291–304
41. Abraham E, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408–2416
42. 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
43. 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
44. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, et al: Effect of renin angiotensin system blockade on Pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 535–541
45. 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

46. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al: Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801–806
47. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al: Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019–3024
48. 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
49. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, et al: The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 303–307
50. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, et al: The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 2004; 14: 21–33
51. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94–100
52. Young GB: Septic encephalopathy. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL (Ed). New York, Springer 2002; 748–753
53. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, et al: Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2002; 28: 293–298
54. 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
55. 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
56. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–189

57. McCabe WR, Jackson GG: Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92-100
58. 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
59. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1142–1146
60. 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
61. 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
62. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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

67. Georgiadis D, Berger A, Kowatchev E, et al: Predictive value of S-100_β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 138–147
68. Raabe A, Cornelia G, Sorge O, et al: Serum of S-100 protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45: 477–483
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. 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
74. Sanchez PJ, Siegel JD: Sepsis Neonatorum. In: Mcmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). *Oski's Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 1999; 404-13

75. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F: IL- 6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54- 8
76. Damas P, Canivet JL, de Groot D: Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405- 12
77. 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
78. Saito S, Saito M, Kato Y, Maruyama M, Moriyama I, Ichijo M: Production of IL-6 by mononuclear cells in premature and term infants. *J Reproduc Immunol* 1990; 17: 17- 26.
79. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, et al: Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704- 10
80. Doellner H, Arntzen KJ, Haered P, Aag S, Austgulen R: IL- 6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998; 132: 295- 9
81. Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K: The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26: S212–6
82. De Warra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, et al: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13
83. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang L, Jager L, et al: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49–55

84. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al: Procalcitonin increase after endotoxins injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605–8
85. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W: Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 2091–5
86. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005 Jan; 351(1-2): 17-29
87. Jupe D. The acute phase response and laboratory testing. *Aust Fam hys* 1996; 25: 324-9
88. Clyne B, Olshaker JS: The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999 Nov-Dec; 17(6): 1019-25
89. Kolb-Bachofen V: A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991; 183: 133–45
90. Ballou SP, Kushner I: C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992; 37: 313–36
91. Gewurz H, Mold C, Siegal J, Fiedel B: C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Int Med* 1982; 27: 345–754
92. Young B, Gleeson M, Cripps, AW: C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118–24
93. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R: Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: Diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 69-80
94. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72: 3666–3670

95. Waage A, Halstensen A, Espevik T: Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; i: 355–357
96. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL: Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25: 1771–1773
97. Sama AE, D'Amore J, Ward MF, Chen G, Wang H: Bench to bedside: HMGB1-a novel proinflammatory cytokine and potential therapeutic target for septic patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 867–873
98. Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al: Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004; 22: 309–313
99. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78
100. Beutler B: Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004; 40: 845-59
101. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA: Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol* 2004; 5: 975-9
102. Leaver SK, Finney SJ, Burke-Gaffney A, Evans TW: Sepsis since the discovery of Toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities. *Crit Care Med* 2007; 35: 1404-10
103. Cornell TT, Shanley TP: Signal transduction overview. *Crit Care Med*. 2005; 33: S410-3
104. Zingarelli B: Nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med* 2005; 33: S414-6
105. Levy RM, Prince JM, Billiar TR: Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 2005; 33: S492-5

106. Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P: Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res.* 1994; 28: 34-9
107. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL: An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride ,in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 913-22
108. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al: Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor : effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 21-30
109. Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, et al: Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study . *Crit Care Med* 2004; 32: 13-20
110. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, et al: Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride by intravenous infusion for up to 72 hours can promote 52. the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study . *Crit Care Med* 2004; 32: 1-12
111. Munford RS, Pugin J: Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 316-21
112. Van der Poll T, Opal SM: Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 32-43
113. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 138-50

114. Von Müller L, Klemm A, Durmus N, Weiss M, Suger-Wiedeck H, Schneider M, et al: Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis* 2007; 196: 1288-95
115. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al: Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008; 300: 413-22
116. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104
117. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al: Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219-23
118. Protti A, Singer M: Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care* 2006; 10: 228
119. Rudiger A, Stotz M, Singer M: Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly* 2008; 138(43-44): 629-634
120. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B: Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 40-45
121. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 Jun; 101(6): 1644-55

122. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al: 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256
123. Ballantine, CM, Nambi, V: Markers of inflammation and their clinical significance, Atherosclerosis Supplements 2006; 6: 21-29
124. Gendrel D, Bouhon C: Procalcitonin as a marker of bacterial infection. The Pediatric Infect Dis J 2000; 19: 679-8
125. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guibau J, Bouhon C: High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infections. Lancet 1993; 341: 515-8
126. Uzun O: Nozokomiyal sepsis: Patogenez ve klinik özellikler, Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998; 2(4): 188-93
127. Munford RS: Sepsis, In: Mandell, GL, Bennet JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed., Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 67: 906-926
128. Tabak F: Sepsis ve septik şok. Prognoz 1999; 2(3): 178-85
129. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: An update, Crit Care Med, 29 (Suppl.7) 2001; 109-16
130. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27(3): 498-504
131. Hack EC, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for Inflammation. Crit Care Med .2001; 29 (7):21-25.

132. 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.
133. Bone R: The Pathogenesis of Sepsis. *Ann of Internal Med* 1991; 115: 457-69
134. Bone R: Gram-Negative Sepsis: a Dilemma of Modern Medicine. *Clin Microbiology Reviews* 1993; 6: 57-68
135. Çağatay A.A. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg.*2006; 20(2):43-46
136. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al: Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 518-22
137. 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
138. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al: Elevated serum levels of S-100 beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1967-74
139. 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
140. Rice TW, Wheeler AP: Clinical pearls severe sepsis. *Infect Med* 2003; 20: 184-93.

141. 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
142. 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
143. 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
144. Hines D, Lisowski J: Sepsis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklaw NR eds. *Infect Diseases Philadelphia*, W.B.Saunders company. 1998: 654-61
145. 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
146. 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
147. Guven H, Altintop 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
148. 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
149. 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

150. 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
151. 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
152. 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
153. Spengler RF, Greenough WB. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978; 240(22): 2455-8
154. Pittet D, Torara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 1994; 271(20): 1598-601
155. 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
156. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-7
157. 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
158. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH: Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-06
159. Ebersoldt M, Sharshar T, Anane D: Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 941-50

160. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ: Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9: 245-51

161. Mauri T, Bellani G, et al: Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med*, 2010; 36: 621–629

162. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock Jonas Sundén-Cullberg, MD; Thomas Nyström, MD, PhD; Martin L. Lee, PhD; Gail E. Mullins, PhD; et al. *Crit Care Med* 2007; 35: 1536- 6

10. TEŞEKKÜR

Tez aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Başar Cander'e, tez danışmanın Doç. Dr. Mehmet Gül'e, asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını benden esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Sadık Girişgin'e, Yrd. Doç. Sedat Koçak'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ergin'e, asistanlık döneminin sıkıntılarını beraberce atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tez yazım aşamasında yardımlarını gördüğüm arkadaşım Derya Oğuz'a, bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan aileme, bana her konuda destek olan sevgili eşim Yusuf Büyüknaldı'ya ve kızlarım Beril ve Işıl'a teşekkürlerimi sunarım.