

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU İLE
BAŞVURAN KANSER HASTALARINDA PROKALSİTONİN VE LAKTAT
DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOTİK DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ESRA KEÇE

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2014

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU İLE
BAŞVURAN KANSER HASTALARINDA PROKALSİTONİN VE LAKTAT
DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ESRA KEÇE

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. ELİF YAKA

KOÜ KAEK 2014/45

2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR DİZELGESİ	iii
ÇİZİMLER DİZELGESİ	vi
ÇİZELGELER DİZELGESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar :	3
2.2. Tarihçe ve SSC Tarihçesi :	3
2.3. Sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) kavramı nereden gelmektedir?	4
2.4. Sepsis Epidemiyolojisi :	5
2.5. Sepsis fizyopatolojisi :	6
2.6. Sepsis Tanısı :	8
2.7. Sepsis Tedavisi :	9
2.8. Early-Goal Directed Therapy(EGDT) Yaklaşımı ve Erken Tanının Önemi :	17
2.9. Laktat :	19
2.10. Prokalsitonin :	20
2.11. Kanser fizyopatolojisi :	21
2.12. Kanser ve sepsis :	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.Çalışma dizaynı:	24
3.2.Hasta seçimi:	24
3.4.Sonuç ölçütü:	26
3.5.İstatistiksel analiz :	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
5.1. Kısıtlılıklar :	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. ÖZET	43
8. İNGİLİZCE ÖZET	44
KAYNAKÇA	45

TEŐEKKÖR

Tez çalıŐmamın planlanma aŐamasından tamamlanmasına kadar geçen sÖrede benden ilgisini, desteğini, yardımını esirgemeyen değerli hocam ve tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Elif YAKA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimleri ile yanımda olan anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e,

Deneyimleri ve yaklaŐımları ile hasta bakımında yol gÖsteren, yorucu nÖbetlerde yanımda olan, zor gÖnlerimde desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Serkan YILMAZ'a,

Ekibimize sonradan katılsa da gÖnÖllerimize taht kuran, çalıŐkanlıęına saygı duyduğum sevgili hocamız Yrd. Doç. Dr. Nurettin ÖzgÖr DOğAN'a,

Yıllardır birlikte çalıŐtıęım asistan arkadaŐlarıma, ATT, hemŐire, personel arkadaŐlarıma, tez çalıŐmamda yardımını geçen kan bankası teknisyenlerine,

En önemlisi de, ne olursa olsun, kalplerinin tÖm gÖzelliğiyle yanımda olan biricik aileme sonsuz teŐekkÖrlerimi sunarım.

Dr. Esra KEÇE

KISALTMALAR DİZELGESİ

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ALT: Alanin aminotransferaz

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BE: Baz açığı

CRP: C-reaktif protein

CVP: Santral venöz basınç

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DVT: Derin ven trombozu

EGDT: Early-goal directed therapy

ES: Eritrosit süspansiyonu

FiO₂: Solunan havanın oksijen yüzdesi

GSH: Glutasyon

HES: Hidroksietil nişasta

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası düzeltme oranı

IV: İntravenöz

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NE: Norepinefrin

NF-κB: Nükleer faktör kappa

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PEEP: Positive end-expiratory pressure

PLT: Trombosit

pH: Power of Hydrogen

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

RNS: Reaktif nitrojen parçaları

ROS: Reaktif oksijen parçaları

ScvO₂: Süperior vena cava oksijen satürasyonu

SvO₂: Karışık venöz oksijen satürasyonu

SD: Standart deviasyon

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SKB: Sistolik kan basıncı

SSC: Surviving Sepsis Campaign

TDP: Taze donmuş plazma

TLR: Toll-like reseptör

TNF: Tümör nekroz faktör

U.S.: United States

WBC: White blood cell

VAP: Ventilatör ilişkili pnömoni

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



ÇİZİMLER DİZELGESİ

Çizim 1: EGDT algoritm şeması.

Çizim 2: Sepsis tanısında serum laktat ve prokalsitonin düzeylerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.

Çizim 3: Sepsis prognozunda serum laktat ve prokalsitonin düzeylerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.



ÇİZELGELER DİZELGESİ

Çizelge 1: Sepsis tanı kriterleri

Çizelge 2: Hastaların tanımlayıcı istatistik bilgileri.

Çizelge 3: SIRS kriterlerinin gruptaki ortalama değerleri.

Çizelge 4: Sepsis varlığına göre laboratuvar bulgularının dağılımı

Çizelge 5: Laktat ve prokalsitoninin potansiyel kestirim değerlerinde sepsis tanısı için test karakteristikleri.

Çizelge 6: Laktat ve prokalsitoninin potansiyel kestirim değerlerinde kötü sonucu öngörme değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, konak patojen etkileşimiyle tetiklenen proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve apoptotik mediatörler arasında devam eden bir süreçtir.¹ Tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen anlamlı bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.² Sepsisin erken tanınması ve kanıta dayalı tedavilerin zamanında başlanması klinik sonuçları düzelttiği ve sepsis ilişkili mortaliteyi azalttığı bilinmektedir.^{3,4,5}

Sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile birlikte muhtemel ya da dökümanente edilmiş enfeksiyon varlığı olarak tanımlanmaktadır.^{3,4} SIRS, akut sistemik inflamasyonun erken ve objektif bir indikatörü olarak yaygın olarak kullanılmakta ve acil serviste sepsis hastalarının ayırımında öncü rol oynamaktadır.⁶ Bununla birlikte SIRS'ın sepsisi tanımadaki düşük spesifitesi⁷ nedeniyle değeri kısıtlı kalmaktadır.

Özellikle acil serviste sepsisin sistemik inflamasyonun nonenfeksiyöz nedenlerinden ayrılması, septik hastaları tedavisiz bırakmadan, uygunsuz antibiyotik kullanımının minimize edilmesi için klinisyenlerin acilde iyi tanısal araçlara ihtiyacı vardır.⁸ Bu amaçla birçok biyokimyasal belirteç çalışılmıştır.

Serum laktat düzeyleri ve laktat klirensinin sepsisli hastalarda prognozu (ciddi sepsis/ septik şok) değerlendirmedeki kullanışlılığı gösterilmiştir.⁹ Ayrıca hiperlaktatemi, sepsis tanı kriterleri arasında sayılıp, kabul görmektedir.³ Prokalsitonin, düzeylerinin sepsis ve diğer klinik anlamlı bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği 1993'te tanımlandığından¹⁰ itibaren sepsiste tanı ve prognoz için anlamlı bir belirteç olarak değerlendirilmiş ve kullanılmıştır.^{11,12,13}

Freund ve ark. acil serviste şüpheli enfeksiyonlar için laktat ve prokalsitonin düzeylerinin birlikte kullanımının, tamamlayıcı etki ile sepsis tanı ve prognozunda daha değerli olacağını, acil doktorlarına daha faydalı olacağını önermişlerdir.¹⁴

Acil servis kanser hastalarının önemli bir ilk başvuru yeridir. Kanser hastaları immünsuprese oldukları için sepsis geliştirmeye on kat daha yatkındırlar.¹⁵ Bununla birlikte kanser sepsis hastalarında en sık gözlenen komorbidite olmanın yanı sıra sepsisteki mortalitenin en yüksek risk faktörüdür.^{15,16} Bu hastalarda sepsisin erken tanınması ve

nonenfeksiyöz süreçten ayırılması uygun tedaviye zamanında başlanması açısından hayati önem taşımaktadır. Ancak bu hasta grubunda sepsisi tanımak SIRS prezentasyonundaki farklılıklar nedeniyle zordur.¹⁷ Bu yüzden enfeksiyöz süreci predikte edebilecek ve erken sonuç verebilecek biyokimyasal belirteçler kanser hastalarının acil serviste uygun yönetiminde çok değerli olabilir.

Laktat ve prokalsitonin sepsisin tanısını ve ciddiyetini öngörme konusunda yeterince çalışılmış^{11,14,18} olmasına rağmen bu belirteçlerin kanser tanı hastalardaki değeri ile ilgili kısıtlı veri mevcuttur.^{19,20} Biz de bu çalışmada acil servise sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile başvuran kanser hastalarında prokalsitonin ve laktat düzeylerinin sepsis için tanısasal ve prognostik değerlerini karşılaştırılmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar :

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu(SIRS): Neden ne olursa olsun, temel immün yanıtın sistemik aktivasyonu sonucu oluşan kompleks bulgulardır. Hastada şu kriterlerden birden fazlası varsa SIRS düşünülür:

Vücut ısı >38°C ya da <36°C

Kalp hızı >90/dk

Hiperventilasyon; solunum sayısı >20/dk ya da PaCO₂ <32mmHg

WBC sayısı > 12000 µL ya da < 4000µL. ²¹

Sepsis: Enfeksiyonun sistemik belirtileriyle birlikte muhtemel ya da dökümente edilmiş enfeksiyon odağının varlığıdır. ³

Ciddi sepsis: Sepsisle birlikte organ disfonksiyonu ya da doku hipoperfüzyonu olmasıdır. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu, enfeksiyon ilişkili hipotansiyon, laktat artışı veya oligüri olması olarak tanımlanır. Sepsisin indüklediği hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SKB)< 90 mm Hg ya da ortalama arteryel basınç(OAB) < 70 mmHg ya da SKB'da > 40 mmHg azalma olması ya da hipotansiyonun başka nedeni yokken yaşı için normalin 2standart deviasyon(SD)'dan az değerinde olması olarak tanımlanır. ³

Septik şok: Ciddi sepsisle birlikte, sıvı tedavisine yanıtsız hipotansiyon olmasıdır. ³

2.2. Tarihçe ve Surviving Sepsis Campaign(SSC) Tarihçesi :

Eski zamanlarda ölümcül tehlike olarak tanımlandığından beri sepsis, hala potansiyel lethal komplikasyondur. ²² Hastalık sürecinde, dolaşım yetmezliğine bağlı hipovolemi nedeniyle organ disfonksiyonu, miyokardiyal depresyon, artmış metabolik yıkım ve vazoregülatuar perfüzyon anormallikleri görülmektedir. Bu patolojik olaylar, sepsiste morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. ¹

Son yıllarda birçok hastane hasta yönetiminde SSC'nin önerilerini kullanarak ölümü %37'den %30'a düşürmüştür. ²² SSC kılavuzu komitesi, bakım veren hekimlerin davranışını etkileyerek sepsisin dünya çapındaki yükünü azaltmayı amaçlamıştır. İlk kılavuz 2004 yılında yazılmış olup, 4 yıllık aralıklarla yeniden düzenlenmiştir. Komite üyelerinin seçimi, sepsis konusuna ilgili ve konusunda uzman kişi olmasına dayanır.

Komite başkanı ve yönetim kurulu üyeleri Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine yöneticileri tarafından atanmıştır.³

2.3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kavramı nereden gelmektedir?

SIRS kavramı, enfeksiyon, travma, yanık, pankreatit ya da çeşitli yaralanmalar sonucu oluşan kompleks patofizyolojik yanıtı tanımlamak için American College of Chest

Physicians / Society of Critical Care Medicine sponsorluğunda 1991 yılı ağustos ayında Chicago' da yapılan bir konferansta belirlenmiştir.²³

Tanımın amacı, sepsis hastalarının erken farkına varmak ve tüm klinisyenlerin kolayca ve hızlıca kullanabileceği bir tanısal araç oluşturmaktır.

1992'den önce sepsis tanısı, pozitif kan kültürü ya da mikroorganizma ile enfeksiyonun kanıtlanmasını ve bir çok olguda şok ya da hipotansiyon varlığını gerektirirdi.²³ Fakat sepsis, klinisyen tarafından kolayca tanınabilir olmalıdır. 1991 yılındaki bu konferansın üyeleri, sepsis için yeni tedavi stratejileri araştıran klinik çalışmalara girmeye potansiyel adayları erken belirlemeye yardımcı, kolay uygulanabilir klinik parametreler belirlemekle görevlendirilmiştir.

Septik hastalarda sık görülen erken bulgular olan ateş, mental durum değişikliği, taşipne, taşikardi, hipotansiyon, lökositoz, trombositopeni, koagülasyon anormallikleri tanı kriterleri için gözden geçirilmiştir.²³

Bahsi geçen konferans üyeleri, geçmiş deneyimler ve çalışmalara dayanarak nihai öneri olarak vücut ısısı değişikliği, kalp hızı, solunum hızı, WBC (White blood cell) sayısını tanımın komponentleri olarak belirlemiştir. Tanıma, bu parametrelere önemli bir gereklilik de dahil edilmiştir: bu klinik değişiklikler, gösterilmiş bir enfeksiyon ya da enfeksiyon için yüksek şüpheli bir durum sonucu oluşmalıdır.²³

Konferans üyeleri ayrıca, bu klinik parametrelerin sadece septik hastalara özel olmadığını, bu değişkenlerin proinflamatuvar yanıtla sonuçlanan değişik klinik durumlarda da olabileceğini belirtmişlerdir. Böylece, klinikte sepsisi tanımaya yardımcı olacak SIRS kavramı doğmuştur.

2.4. Sepsis Epidemiyolojisi :

Son yüzyılda sepsis insidansı, yaşlı popülasyonun artması, hastalığı tanıma oranımızın artması, organ transplantasyonu ve invazif işlemlerin artması, immünsupresif ajan kullanımında ve kemoterapide artış olması, kalıcı damar yolu ve aletlerde artış, kronik hastalıklar (son dönem böbrek yetmezliği gibi) ve HIV (Human Immunodeficiency Virus)'nde artış olması nedeniyle artmıştır²⁴ Güncel tahminler, her yıl 500000 vakadan fazla sepsis olduğu yönündedir. SIRS'dan sepsise geçiş oranı %20- 60'dır. Fransa'da yapılan bir çalışmada hastaların YBÜ(Yoğun bakım ünitesi) kabullerinde %6,3 ciddi sepsis olduğu bulunmuştur. Sepsisli hastaların yaklaşık %40'ı septik şok geliştirebilir.²⁴

Martin GS ve arkadaşlarının 2003'de yayınlanan çalışmasında 1979 – 2000 yılları arasındaki sepsis vakalarının epidemiyolojisi araştırılmıştır. Buna göre; sadece U.S. (Unites states)'de her sepsisli hasta bakımının maliyeti 50000 dolar ve yıllık yaklaşık 17milyar dolar ekonomik yükü vardır. Sepsis, sıklıkla ölümcüldür ve ciddi etkilenen hastalarda bu ölüm oranı %20- 50'dir. Genel YBÜ'lerde ölümün ikinci nedenidir. U.S'de genel olarak ölüm sebebi sıralamasında ise 10. sıradadır. Bu 22 yıllık incelenen çalışmada 10.319.418 sepsisli hasta başvurusu alınmıştır. Tüm başvuruların %1,3'üne tekabül etmekle birlikte her yıl % 13,7 oranında artış göstermiştir.(1979'da 164.072 olan sepsisli hasta sayısı 2000'de 659.935'e ulaşmıştır.) Bu 22 yılda sepsis insidansı her 100000 popülasyona 82.7 vakadan 240.4 vakaya yükselmiştir. En yüksek artış da 1979- 1989 yılları arasında görülmüştür.²⁵

Sonraki yıllarda gram(+) bakterilerin daha sık etken olduğu görülmesine rağmen 1979 – 1987 yılları arasında gram (-) bakteriler sepsis etkeni olarak baskındı. Gram (+) bakteriler vakaların %52,1'inde, gram (-) bakteriler % 37,6'sında, polimikrobiyal etkenler % 4,7, anaeroblar %1, fungal etkenler %4,6 sepsis etkeni olarak bulunmuştur. İlk 5 yıllık zamanda ölüm oranı %27,8 iken son 5 yılda bu oran %17,9'a düşmüştür. Sağkalım oranı artmasına rağmen sepsis insidansında artış olması, 43.579 olan sepsis ilişkili hastane ölümlerin 120.491 olmasıyla sonuçlanmıştır.²⁵

2.5. Sepsis fizyopatolojisi :

İnsanlarda SIRS ve sepsis gelişimi mekanizması ile ilgili güncel bilgilerimizin yetersiz olduğu açıktır. İnsan ve hayvanlarda, sepsis ya da hemorajik şok süresince SIRS'a giden bir hiperinflamatuvar durum gelişir. Bu ayrıca organlarda monosit ve nötrofil artışına yol açan kan fagositlerindeki (monosit ve nötrofil) adezyon molekülleri ve endotelial hücrelerin artışıyla ilişkilidir.²⁶

SIRS'ı başlatan birçok faktör olduğu varsayılır: iskemi-reperfüzyon ya da künt travma sonrası hasarlı hücrelerden salınan ürünler kadar bakterilerden salınan lipoteikoik asit ve lipopolisakkaritler gibi.²⁶ İnflamatuar mediatörlerin üretilmesine yol açan TLR4(toll-like reseptör) sinyallerinin sepsis fizyopatolojisinde anahtar yolak olduğu öne sürülmektedir.²⁶

Sepsisin orijinal modeli, gram (-) bakteri hücre duvarındaki endotoksin denen lipopolisakkaritlere karşı gelişen immün yanıtıdır.²² Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridi TLR4 ile reaksiyona girer ve fagositik hücrelerden çeşitli proinflamatuvar sitokin salınmasına yol açar. TLR ligandları, intraselüler proteinler, ekstraselüler matriks komponentleri, oksidize lipitler, gibi konak kaynaklı ürünlere ek olarak lipopolisakkarid, lipopeptid, lipoteikoik asit gibi bakteri kaynaklı ürünleri içerir.²⁶ Nötrofil, monosit, dentritik hücrelerle birlikte kompleman aktivasyon ürünleri muhtemelen organ hasarına yol açar ve sepsisteki mortalite ile ilişkilidir.²⁶

Makrofajlar gibi immün hücreler ekstraselüler boşluktaki patojenleri algılayan TLR ve lektin reseptörlerine sahiptir. Bakteriyel ligandlara tutunduğunda bu reseptörler makrofajları uyarır ve TNF, IL-1 β , IL-6 üretilmesini sağlar. Bu üç proinflamatuvar sitokin erken sepsisin karakteristiğini oluşturan proinflamatuvar yanıtı başlatır.²²

Bu yanıtın aşırı durumunda (hiperinflamatuvar yanıt) immün sistemde kompensatuvar down-regülasyon oluşur. Bunun neden bazılarında olup bazılarında olmadığı net değildir.²² 1980'lerde odak noktası bu erken hiperinflamatuvar fazdı ve yüksek doz kortikosteroidler tedavinin önemli bir parçasıydı.²²

Endotoksin, sitokin, araşidonik asit metabolizması ürünleri gibi proinflamatuvar bileşiklerin bulunmasıyla, gönüllü insanlar ya da deney hayvanlarına bu moleküller enjekte edilip, sepsis benzeri klinik oluşturup bu bileşiklerin potansiyel yıkıcı etkilerini inhibe

eden, bloke eden, nötralize eden ya da sınırlayan spesifik ajanlar elde edilmeye çalışılmıştır.²³

Sepsis süresince olan biyokimyasal değişiklikler, SIRS'ı artıran ve ardından gelişen olaylara yol açan oksidan durum formasyonunda bozulma yapan redox sisteminde dengesizliğe yol açar.²⁶ Bu dengesizlik oksidan durumu korur ve glutatyon(GSH), tioredoksinler, selenyum (antioksidan enzimler için ve GSH üretimi için gerekli) gibi antioksidanların plazma ve doku seviyelerinde azalmayla ilişkilidir. Bunun üzerine mitokondriyal ATP seviyeleri ve oksidize lipidlerin varlığı azalır.²⁶

İnflamatuvar yanıt süresince aktive nötrofil ve makrofajlar reaktif oksijen parçalarının (ROS) çok büyük miktarını ve bazı durumlarda reaktif nitrojen parçalarını (RNS) üretir. ROS ve RNS; proteinler, lipitler ve DNA üzerinde geri dönebilen ya da geri dönüşümsüz şekilde biyokimyasal fonksiyonlarında azalma yaparlar. Sepsis süresince artışları, hücre ve organ hasarına yol açar.²⁶

Sepsisin erken döneminde fagosit ve dentritik hücrelerin aktivasyonunda artışla ilgili bulgular varken, ilerledikçe bu hücrelerin özünde olan immün fonksiyonlar (fagositoz, kemotaksis, fagosit edilmemiş hücrenin öldürülmesi gibi) giderek kötüleşir.²⁶

Endotelyal disfonksiyon, bozulmuş hücreler arası iletişim, değişen glikokaliks, lökosit ve trombosit göçü ve yapışması, değişen eritrosit deformitesi sepsiste görülen değişikliklerin ana mekanizmasıdır.²⁷

2.6. Sepsis Tanısı :

Sepsis tanısı, enfeksiyonun sistemik bulgularının görülmesiyle birlikte muhtemel ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığıyla konular. Bunun ardından ise sepsise bağlı organ disfonksiyonu ya da doku hipoperfüzyonu varlığını tanımlamak (ciddiyetini belirlemek) için hekime yol göstermesi amacıyla kılavuzda, aşağıdaki çizelgenin kullanılması önerilmektedir.

Kanıtlanmış ya da şüpheli enfeksiyonla birlikte şunlardan bazılarının varlığı:

Genel değişkenler

Ateş ($>38,3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)

Kalp hızı $> 90/\text{dk}$, ya da yaşa göre normal aralığın 2 standart sapmasından fazla olması

Taşipne

Değişken mental durum

Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi ($>20\text{ml}/\text{kg}/24\text{sa}$)

Hiperglisemi (plasma glukoz $> 140\text{ mg}/\text{dL}$ ya da $7,7\text{ mmol}/\text{L}$) diyabet yokken

İnflamatuvar değişkenler

Lökositoz (WBC sayısı $>12.000/\mu\text{L}$)

Lökopeni (WBC sayısı $<4.000/\mu\text{L}$)

WBC sayısı normalden %10'dan fazlasının immatür hücre olması

Plazma CRP düzeyinin normal değerinin 2 standart sapmadan fazla olması

Plazma prokalsitonin değerinin normalden 2 standart sapma fazla olması

Hemodinamik değişkenler

Arteriyel hipotansiyon (SKB $< 90\text{ mm Hg}$, OAB $< 70\text{ mm Hg}$ ya da erişkinde SKB'da $>40\text{ mmHg}$ azalma olması ya da normal yaş değerlerinin 2 standart sapma altında olması)

Organ disfonksiyon değişkenleri

Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)

Akut oligüri (en az 2saatlik yeterli sıvı tedavisine rağmen idrar çıkışının $< 0,5\text{ mL}/\text{kg}/\text{sa}$ olması)

Kreatin artışı ($> 0,5\text{ mg}/\text{dL}$ ya da $44,2\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)

Koagülasyon anormallikleri (INR $> 1,5$ ya da aPTT $> 60\text{ sn}$)

İleus (barsak sesleri yokluğu)

Trombositopeni (PLT sayısı $< 100.000\text{ }\mu\text{L}$)

Hiperbilirubinemi (plasma total bilirubin $> 4\text{ mg}/\text{dL}$ ya da $70\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)

Doku perfüzyon değişkenleri

Hiperlaktatemi ($> 1\text{ mmol}/\text{L}$)

Kapiller dolumda azalma

Çizelge 1: Sepsis tanı kriterleri *çizelge SSC 2013'den alınmıştır.

2.7. Sepsis Tedavisi :

SIRS, kendini sınırlayabilir ya da ciddi sepsis ve septik şoka ilerleyebilir. Dolaşım anormallikleri (intravasküler volüm azalması, periferal vazodilatasyon, miyokardiyal depresyon, artmış metabolizma) sistemik oksijen sunumu ve kullanımı arasında dengesizliğe yol açarak yaygın doku hipoksisi veya şokla sonuçlanır.²⁸

Sepsisli hataların tedavisinin temeli: 1) Erken, hedefe yönelik tedavi 2) Akciğer koruyucu ventilasyon, 3) Varsayılan kaynağı ve sepsis nedenini etkin kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotik tedavidir.²⁹

Ciddi sepsis yönetimi:

Sepsis yönetirken, kılavuzda (Surviving Sepsis Campaign Guideline 2013) önerilen sistem aşağıda belirtilmiştir. (Bu çalışma erişkin hastalarla yapıldığından pediatrik değerlendirmelere yer verilmeyecektir.)

A)Başlangıç resüsitasyonu:

1) Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu olan hastalara (başlangıç sıvısından sonra devam eden hipotansiyon ya da kan laktat seviyesinin > 4 mmol / L olması olarak tanımlanır) protokole, kantitatif resüsitasyon uygulanması önerilir. Bu protokol, hipoperfüzyon tanınır tanınmaz başlanmalı ve YBÜ'ye gidene kadar ertelenmemelidir. Resüsitasyonun ilk 6 saati süresince bu tedavinin amacı şunları içermelidir:

a) CVP 8-12 mmHg

b)OAB \geq 65 mmHg

c) İdrar çıkışı 0,5 ml/kg/sa

d) Sırasıyla, süperior vena cava oksijen satürasyonu (ScvO₂) ya da mixed venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) %70 - %65.

2)Resüsitasyonda, doku hipoperfüzyonunun göstergesi olan artmış laktat seviyesinin normalize edilmesinin hedeflenmesi önerilmektedir.

B) Sepsis taraması ve performans geliştirme:

1) Potansiyel enfekte ciddi hastalarda sepsisin erken farkına varılması ve tedaviye erken başlanmasını artırmak için rutin tarama önerilir. Ciddi sepsis tanısı için geçen süreyi azaltmak, sepsise bağlı organ yetmezliği sonucu olan mortaliteyi azaltır.

2) Performans geliştirme çabaları, hasta sonuçlarını geliştirmelidir.

C) Tanımlama:

1) Antimikrobiyal tedavi başlanmasında anlamlı gecikmeye (> 45dk) yol açmayacaksa, tedaviye başlamadan önce uygun kültür alınması önerilmektedir. Neden olan organizmanın belirlenmesi için iki set halinde (aerobik ve aneorobik şişelerde) kültür alınması önerilmektedir.

2) Eğer ayırıcı tanıda invaziv candidiazis varsa 1,3 β -d-glucan testi, mannan ve anti-mannan antibody testleri kullanımı önerilmektedir.

3) Görüntüleme yöntemlerinin, kaynak araştırması için gecikmeden yapılması önerilir. Potansiyel enfeksiyon kaynakları, farkına varıldıklarında örnekleme yapılmalıdır.

D) Antimikrobiyal tedavi:

1) Ciddi sepsis ve septik şok tanındıktan sonra 1saat içinde etkin IV antibiyotik uygulanması, sepsis tedavisinin hedefidir.

2) Başlangıç antimikrobiyal tedavi, bir ya da çoklu ilaçla, bütün patojenlere (bakteriyel, viral, fungal) etkili ve sepsis kaynağı olduğu tahmin edilen dokuya yeterli penetre olmalıdır.

3) Antibiyotik tedavisi, direnç gelişmesini azaltmak, toksisiteyi azaltmak, fiyatı azaltmak için günlük olarak yeniden değerlendirilmelidir.

4) Septik görünen; ancak sonrasında enfeksiyon kanıtı bulunmayan hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi konusunda klinisyene yardımcı olması için düşük procalcitonin ya da benzer belirteçlerin kullanılması önerilmektedir.

5) Ciddi sepsisli n6trogenik hastalarda ve tedavisi zor, Acinetobacter, Pseudomonas spp gibi etkenlerle çoklu ilaç direnci olan hastalarda ampirik kombine tedavi 6nerilir. Septik ok ve solunumsal yetmezliği olan seçilmiş ciddi enfekte hastalarda, Pseudomonas aeruginosa bakteriyemisi için geniş spektrumlu beta- laktam ve aminoglikozid ya da florokinolon kombinasyonu 6nerilir. Benzer olarak, Streptococcus pneumoniae nedeniyle septik oktaki hastalara beta-laktam ve makrolid kombinasyonu 6nerilmektedir.

6) Ciddi sepsisli hastalara kombinasyon tedavisi uygulandığında 3-5 g6nden fazla uygulanmaması 6nerilmektedir.

7) 7-10 g6n ya da daha uzun tedaviler, immunsuprese hasta, tedaviye yavaş yanıt, bazı fungal ve viral enfeksiyonlar gibi klinik gereklilik varsa 6nerilmektedir.

8) Viral orjinli ciddi sepsis veya septik ok varsa m6mk6n olan en kısa s6rede antiviral tedavi başlanmalıdır.

9) Sebebin noninfeksiy6z olduğu anlaşıldığında antimikrobiyal tedaviye devam edilmemelidir.

E) Kaynak kontrol6:

1) Enfeksiyon kaynağının anatomik lokalizasyonu (nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, peritonit, kolanjit, intestinal enfeksiyon) m6mk6n olduğunca çabuk tanı konmalı ya da dışlanmalıdır.

2) Enfeksiyonun potansiyel kaynağı olarak peripankreatik nekroz d6ř6n6ld6ę6nde, kesin tanı en geç yaşayabilen doku ile 6l6 doku arasında demarkasyon hattı oluşuncaya kadar konulmalıdır.

3) Septik hastada kaynak kontrol6 yapmak gerektiğinde m6mk6n olan en fizyolojik y6ntemler tercih edilmeli. (6rn. Cerrahi abse boşaltımı yerine perkutan abse boşaltımı yapılması gibi)

4) Eğer sepsisin kaynağı damar yoluysa, bir başka damar yolu açılır açılmaz kaynak olan çıkarılmalıdır.

F) Enfeksiyonun önlenmesi:

1) Selektif oral dekontaminasyon ve sindirim sistemi dekontaminasyonu ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltabilir.

2) Oral dekontaminasyon, orofaringeal klorheksidin glukonatla yapılabilir.

G) Ciddi sepsiste sıvı tedavisi:

1) Ciddi sepsis ve septik şokun başlangıç sıvı tedavisinde kristaloidlerin kullanılması önerilmektedir.

2) Yine sıvı tedavisinde, hidroksietil nişastası (HES) kullanımı önerilmektedir.

3) Hasta büyük miktarlarda kristaloid gerektirdiğinde albümin kullanılması önerilmektedir.

4) Sepsise bağlı doku perfüzyon bozukluğu ve hipovolemisi olan hastalarda sıvı tedavisinde minimum 30ml/kg IV kristaloid verilmelidir. Bazı hastalarda daha hızlı ve daha büyük miktarlarda verilmesi gerekebilir.

5) Sıvı tedavisi uygulaması dinamik (nabız basıncı değişikliği, strok volüm değişikliği gibi) ve statik (arteryel basınç, kalp hızı) değişkenlere göre devam edilmelidir.

H) Vazopressörler:

1) Vazopressör tedavisinde başlangıç hedefi OAB'in 65 mmHg olmasıdır.

2) Norepinefrin(NE) başlangıç vazopressör tercihi olarak önerilmektedir.

3) Yeterli kan basıncını sağlamak için ek ajan gerektiğinde epinefrin önerilmektedir.

4) Vazopressin (0,03 U/dk'ya kadar) , hedef OAB'a ulaşmak ya da NE'in dozunu azaltmak için eklenebilir.

5) Sepsise bağlı hipotansiyonda düşük doz vazopressin tek başına kullanımı önerilmez ve 0,03- 0,04 U/dk'dan yüksek dozlarının kurtarma tedavisi olarak saklanması önerilir.

6) Dopamin, sadece iyi seçilmiş hastalarda (taşıyaritmi riski düşük, rölatif bradikardi) NE'e alternatif olarak önerilir.

7) Şu durumların dışında fenilefrin kullanımı önerilmemektedir:

- a. NE ile ciddi aritmi olduysa,
- b. Kardiyak output yüksek kan basıncı dirençli olarak düşükse,
- c. İnotrop/vazopressör ve düşük doz vazopressinle kombine tedaviye rağmen hedef OAB'a ulaşılamamıŐsa.

8) Böbrek koruma dozu olarak düşük doz dopamin önerilmez.

9) Eğer imkanlar el veriyorsa, vazopressör alan tüm hastalara en kısa sürede arteryel kateter takılmalıdır.

I) İnotropik tedavi :

1) Eğer Şu durumlar varsa 20µg/kg/dk'ya kadar dobutamin başlanabilir ya da vazopressör veriliyorsa eklenebilir:

- a. Miyokardiyal disfonksiyon. (kardiyak dolum basıncı artıp output azalmış)
- b. Yeterli intravasküler volüme ve OAB'a ulaşılmamasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi.

J) Kortikosteroidler:

1) Eğer sıvı ve vazopressör tedavileriyle yeterli hemodinamik stabilite sağlanamamıŐsa günde tek seferde 200 mg hidrokortizon önerilmektedir.

2) Hidrokortizon tedavisi almasının gerekliliğini belirlemek için ACTH stimülasyon testi yapılması önerilmez.

3) Hastanın vazopressör ihtiyacı kalmadığında klinisyenin steroid tedavisini azaltarak kesmesi önerilmektedir.

4) Kortikosteroidler, Şok yokluğunda sepsiste uygulanmamalıdır.

5) Düşük doz hidrokortizon verildiğinde, tekrarlayan bolus dozlardan ziyade devamında infüzyon verilmesi önerilmektedir.

K) Kan ürünü uygulanması:

1) Doku hipoperfüzyonu düzeldiğinde ve miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, iskemik koroner arter hastalığı yokluğunda, Hb < 7g/dl ise 7-9g/dl olacak şekilde ES transfüzyonu önerilir.

2) Ciddi sepsisle ilişkili aneminin spesifik tedavisinde eritropoetin kullanılması önerilmez.

3) Kanama yoksa ya da girişimsel işlem yapılmayacaksa laboratuvar pıhtılaşma anormalliği testlerini düzeltmek için TDP verilmesi önerilmez.

4) Antitrombin uygulanması önerilmez.

5) Trombosit transfüzyonu, aktif kanama yoksa ve değeri <10.000mm³ ise, kanama riski var ve değeri <20.000mm³ ise önerilir. >50.000mm³ olanlara, aktif kanaması varsa veya cerrahi girişim yapılacaksa transfüzyon önerilmektedir.

L) İmmünglobulinler:

1) Ciddi sepsis ya da septik şoklu hastalara immünglobulin verilmesi önerilmez.

M)Selenyum:

1) Sepsisli hastalara selenyum verilmesi önerilmez.

N) Rekombinant Aktive Protein C kullanımı önerilerinin hikayesi:

Recombinant human activated protein C (rhAPC) kullanımını 2001’de PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) çalışmasının ardından birçok ülkede uygun bulunmuştu. 1690 ciddi sepsis hastasıyla yapılan bu çalışmada rhAPC’nin mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmişti. Sonraki çalışmalarda daha az ciddi hastalarda inefektif olduğu gösterildi ve 2008 SSC kılavuzunda öneri gücü düşürüldü. 2011 sonlarında yayınlanan PROWESS SHOCK çalışmasında rhAPC’nin yararı olmadığı gösterildi. İlaç piyasadan kaldırılmıştır.

O) Sepsis ilişkili ARDS'de mekanik ventilasyon:

- 1) Sepsis ilişkili ARDS'de hedef tidal volumun 6ml/kg olması önerilmektedir.
- 2) Hastanın ölçülen plato basıncı ve pasif inspiryumla başlangıç üst limit plato basıncı $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ olması önerilmektedir.
- 3) Ekspiryum sonu alveolar kollapse (atelektot travma) korunmak için ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanması önerilmektedir.
- 4) Orta-ciddi sepsise bağlı ARDS olan hastalarda PEEP değerinin yüksek tutulması tercih edilir.
- 5) Mekanik ventilasyon sağlanan sepsis hastalarında aspirasyon riskini azaltmak ve VAP (Ventilasyon ilişkili pnömoni)'yi önlemek için yatak başının 30-45 derece kaldırılması önerilmektedir.

P) Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj:

- 1) Mekanik ventilasyon sağlanan septik hastalarda tekrarlayan veya devamlı sedasyonu minimumda tutmak önerilmektedir.
- 2) Kısa dönem nöromusküler blokaj ($\leq 48\text{sa}$) sepsise bağlı erken ARDS'de ve $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$ ise önerilmektedir.

Q) Glukoz kontrol:

- 1) Ciddi sepsisli YBÜ hastalarında kan glukoz düzeyi için protokolize bir yaklaşım önerilir. Ardışık iki kan şekeri ölçümünde $> 180\text{mg/dl}$ ise insülin başlanması önerilir. Bu yaklaşım, üst düzey glukoz seviyesini $\leq 180\text{mg/dl}$ tutmayı hedeflemektedir.
- 2) Glukoz değerleri ve insülin infüzyon oranı stabilenene kadar her 1-2saatte kan şekeri ölçümü önerilmektedir.

R) Renal replasman tedavisi:

- 1) Devamlı renal replasman tedavisi ve tekrarlayan hemodiyaliz, ciddi sepsis ve ABY (Akut böbrek yetmezliği)'li hastalarda eş anlamlıdır; çünkü benzer kısa dönem sağkalım oranlarına sahiptirler.

2) Hemodinamik olarak anstabil septik hastalarda sıvı dengesinin yönetimini kolaylaştırmak için devamlı tedaviler önerilmektedir.

S) Bikarbonat tedavisi:

1) Sodyum bikarbonat tedavisi, hemodinamiyi artırmak ve vazopressör ihtiyacını azaltmak amacıyla hipoperfüzyon sonucu artmış laktik asidozu olan ($pH \leq 7,15$) hastalarda önerilmektedir.

T) Derin ven trombozu (DVT) profilaksisi:

1) Ciddi sepsisli hastaların DVT'ye karşı günlük profilaksi alması önerilir. Günlük düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) verilmesi, kreatin klirensi <30 ml/dk ise deltaparin ya da anfraksiyone heparin kullanımı önerilmektedir.

2) Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan hastaların (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, geçirilmiş intrakranial kanama) profilaksi almaması önerilir. Bu durumda varis çorabı gibi mekanik baskılar, risk azaldığında da farmakoterapi başlanması önerilmektedir.

U) Stres ülseri profilaksisi:

1) Gastrointestinal kanama risk faktörü olan hastalara H_2 blokör ya da PPI (Proton pompa inhibitörü) ile profilaksi önerilmektedir.

2) Kullanılacağı zamansa, H_2 blokör'den ziyade PPI kullanılması önerilmektedir.

3) Risk faktörü olmayan hastalarda profilaksi gerekmemektedir.

V) Beslenme:

1) Tolere edilebildiği ölçüde oral ya da gerekliyse enteral beslenme önerilmektedir.

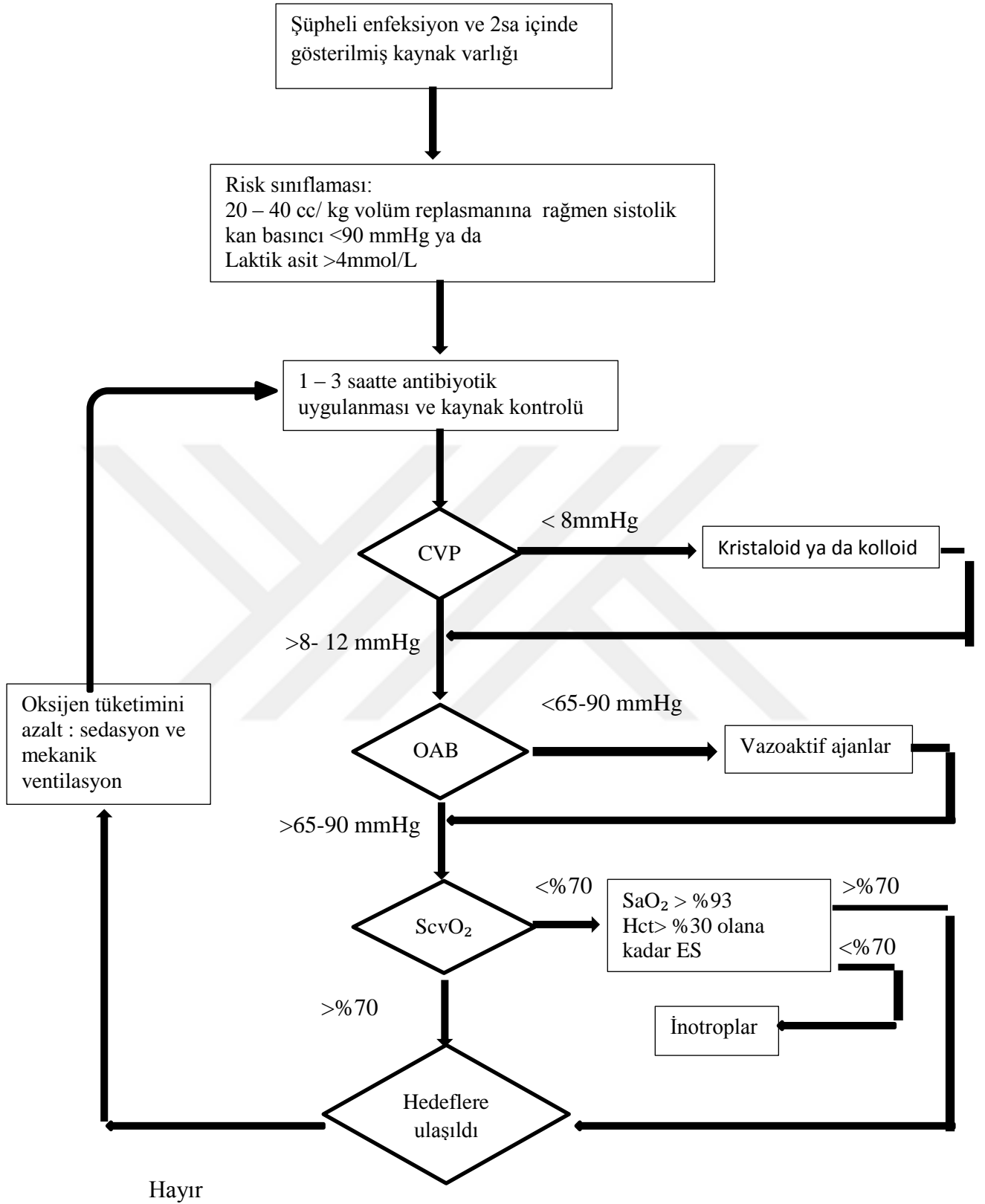
2) İlk hafta tam kalorik beslenmeden kaçınılması, tolere edebildiği kadarı önerilmektedir.

3) Tek başına total parenteral beslenmeden ziyade IV glukoz ve enteral beslenme önerilmektedir.

2.8. Early-Goal Directed Therapy(EGDT) Yaklaşımı ve Erken Tanının Önemi :

Sepsis, kritik hastalarda ölüme yol açan bir durumdur. Tanı ve tedavide gecikme sıklıkla, dolaşım kollapsında hızlı ilerleme, çoklu organ yetmezliği hatta ölümlerle sonuçlanır.³⁰ E.Rivers ve ark.'nın 1997 ile 2000 yılları arasında çalışıp 2001 yılında yayınlanan çalışmasının amacı, ciddi sepsis ve septik şokta YBÜ'lerde kullanılan *goal directed therapy*'nin YBÜ'ye gitmeden kullanılmasının gücünü değerlendirmektir.²⁸ Bu *early goal directed therapy* sonraki yıllarda birçok tartışmayı da beraberinde getirdi.

Bu yaklaşım, O₂ sunumu ve kullanımı arasındaki dengeyi sağlamak için kardiyak preload, afterload ve kontraktileti ayarlamayı gerektirir. Fizik muayene, vital bulgular, CVP ölçümü ve idrar çıkışı takibi temeliyle yapılan erken hemodinamik değerlendirmeler, devam eden yaygın doku hipoksisini farketmede başarısızdır. Daha kesin resüsitasyon stratejisi kardiyak preload, afterload ve kontraktiletiyle ilgili manipülasyonları içerir. Bunlar, mixt venöz oksijen saturasyonu, arteryal laktat düzeyi, BE(baz açığı) ve pH'dır. Hemodinamik tedavinin hedefi olarak mixt venöz oksijen saturasyonu, kardiyak indexin yerini tutar.²⁸ E.Rivers bu çalışmasında der ki; standart tedavi grubunda EGDT(*early goal directed therapy*) grubuna göre ani kardiyovasküler kollaps nedeniyle ölümün yaklaşık iki kat fazla olması, hastalığın ciddi seviyeye geçişinin ani olmasının ve erken ölümün önemli nedenlerinden olduğunu gösterir. Gizli hastalığın (vital bulgular stabil olsa da yaygın doku hipoksisini varlığı) erken tanınması *goal directed therapy*'nin erken uygulanmasını mümkün kılar. Eğer ani kardiyovasküler kollaps erken tanınabilirse sonraki vazopressör kullanımı, mekanik ventilasyon, pulmoner arter kateterizasyonu(ve bunların eşlik eden riskleri) azaltılabilir. EGDT uygulama şeması çizim 1'de gösterilmiştir:



Çizim 1: EGDT algoritim şeması.³¹

Bu çalışmadan sonra EGDT'nin yararı birçok kez gösterilmekle birlikte ekim 2014'te yayınlanan ARISE çalışması³² bunu güçlü bir şekilde dışlamış ve standart tedaviyle arasında mortalite açısından bir fark olmadığını göstermiştir.

Erken ve uygun antibiyoterapi ciddi enfeksiyonların sonuçlarını iyileştirir. Yetersiz olması ya da uygulanmaması, artmış mortalite ile ilişkilidir.⁸ Diğer taraftan, antibiyotiklerin yanlış uygulanması, gereksiz durumda verilmesi gibi, direnç gelişimi gibi global bir soruna yol açacaktır. Bu nedenle acil hekimleri daha iyi tanı aracına ihtiyaç duymaktadır.⁸ Hohn A ve ark.'nın yaptığı çalışmada antibiyotik direncini azaltmak için prokalsitonin rehberliğinde bir algoritma uygulamış ve başarılı olmuştur.³³

Ciddi sepsis ya da septik şok yönetirken, damar yolu açılıp, agresif sıvı tedavisi başlanması ilk önceliktir.³ Antimikrobiyal ajanların zamanında uygulanması da ayrıca önceliktir ve ek damar yolu açılması gerekebilir. Septik şok varlığında, uygun antibiyotik uygulanmasında her 1 saat gecikme, morbidite ve mortaliteyi artırır.³

Hızlı ve uygun tedavi, sepsis yönetiminin köşetaşdır.³⁴ Non-infeksiyöz nedenli SIRS'ı infeksiyöz nedenli SIRS'tan ayırım zor olabilir. Biomarkerlar bu konuda klinisyene yardımcı olması için önerilir.³⁴

1990'larda araştırmacılar, kalsitonin prekürsörü olan prokalsitonini keşfettiler. CRP ve prokalsitonin, sepsis tanısı ve yönetiminde laktattan başka muhtemelen en çok kullanılan testlerdir.²²

2.9. Laktat :

Sepsiste laktat yüksekliği için öne sürülen mekanizmalar şunlardır: 1)Yetersiz doku perfüzyonu, 2)Bozulmuş karaciğer laktat klirensi ve mitokondriyal disfonksiyon, 3) Artmış piruvat üretimi.²⁹

O₂ atımında artış ya da ScvO₂ /SvO₂'deki azalma venöz oksihemoglobin saturasyonu düşüşüne işaret eder. Bu parametreler doku oksijen ihtiyacını sürdürmedeki dengesizliği azaltmak için kompensatuar mekanizma sağlar. Bununla birlikte, bu kompensatuar mekanizmalar yetmediğinde laktat üretimi, anaerobik metabolizmanın indikatörü olarak, meydana gelir.

Yüksek serum laktat seviyesi kritik doku hipoperfüzyonunu yansıtır ve ciddi sepsis/septik şoktaki hastalarda morbidite ve mortalite insidansını artırır.³⁵Laktatın ciddiyet göstergesi biyomarker olarak kullanımının yararı YBÜ’de gösterilmişti; ancak acil serviste, Shapiro ve ark.³⁶ - Mikkelsen ve ark.³⁷, çalışmaları göz önünde bulundurularak yakın zamanda doğrulanmıştır¹⁴. Hajjar ve ark.³⁸ çalışmasında kanserli hastaların YBÜ kabulünde ve 24sa sonra laktat ve baz defisit ölçümünün YBÜ ve hastane mortalitesini göstermesi araştırılmıştır ve bu konuda ilk çalışmadır. Bu çalışmaya göre bu hastalarda yüksek riskli olanı erken ve doğru tanımda laktat ve sBE kullanılabilir. Tek bir laktat yüksekliği ve tedavi sırasında laktat üretiminin sınırlanması prognostik öneme sahiptir. Kanser hastalarında yüksek laktat seviyesinin doku hipoksisi dışında karaciğer hastalıkları, kanser hücrelerinde laktat üretimi, tümör lizis sendromu ya da laktat klirensinde bozulma gibi nedenlerin de olabileceği vurgulanmalıdır.³⁸

Sepsisi tanımda (kanser hastası hariç) laktat ile prokalsitonini karşılaştıran bir çalışmada¹⁴ prokalsitoninin sepsisi tanımda daha efektif olmasına rağmen laktatın ciddi sepsis ya da ciddi sonuçları ayırt etmede daha üstün olduğu ve septik şoku tanımda eşit oldukları, SIRS kriterlerinin ise bu ikisinin de altında olduğu bulunmuştur. EGDT çalışmasıyla da sepsise zaman duyarlı yaklaşım vurgulanmıştır. Böylece SSC kılavuzunda sepsis yönetiminde yerini almıştır.

2.10. Prokalsitonin :

Prokalsitonin, *proteins related to the calcitonine gene* (CGRP) I ve II denen bir grup proteine karşılık gelir. CALC-1 genindeki transkripsiyon, prokalsitonin ve matür kalsitonin üretimine yol açar.³⁹

Tiroidin parafoliküler C hücrelerinde üretilen kalsitoninin prohormonudur.³⁴ Kalsiyum homeostazında prekürsör rol oynayan 116 aa'den oluşan bir peptittir.³⁰ Dolaşımda, N-terminal alanin- prolin dipeptidinden yoksun, 114 aa'lik peptid olarak bulunur⁴⁰. Bir çok çalışmada sepsisi noninfektif SIRS'dan ayırmak için kullanılmış ve uluslararası sepsis tanımına tanısal bir marker olarak eklenmesi önerilmiştir.³⁰

Kalsitonin, insanda fizyolojik olarak anlamlı etkisi olmayan; ancak farmakolojik olarak uygulandığında plazma Ca (kalsiyum) seviyesini azaltan bir hormondur.²²

1990'ların başında prokalsitoninin invazif bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda yükseldiği bulunmuş ve sonraki çalışmalarda da CRP gibi proinflamatuvar etkisi olduğu bulunmuştur.²²

1993'de Assicot ve arkadaşları¹⁰, prokalsitoninin sepsis ve enfeksiyonun potansiyel biomarkerı olarak kullanılabileceğini ilk belirtenler olmuştur. Birçok hayvan ve insan çalışmasında, ciddi enfeksiyon sırasında ve yüksek konsantrasyondaki bakteriyel endotoksinlerin uyarısından sonra prokalsitonin düzeylerinde sürekli artış olduğu gösterilmiştir.³⁹ İnfeksiyöz süreç başlayıp bakteri hücre duvarından lipopolisakkaritler salındığında proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Bu sitokinler monositlerde CALC-1 geninin belirmesini, ardından ARN m –CT transkripsiyonunu ve prokalsitonin üretimini başlatır. Bu, yaklaşık 3-5saat sürer ve prokalsitonin düzeyleri maximum seviyeye 6.saatte ulaşır,18.saatten sonra üretimi azalır. Prokalsitoninin lokal salınımı kemokin gibi davranır ve aktive monositleri çeker.³⁹

Sağlıklı insanlarda bütün prokalsitonin kalsitonine dönüşür ve kanda sadece < 0,1 ng/ml ölçülür.³⁴ Yarılanma ömrü 25-30saattir.³⁹

2.11. Kanser fizyopatolojisi :

19. yy'ın başlarında Rudolf Virchow tarafından, tümör hücresinde lökositlerin varlığının gösterilmesi kanser ve inflamasyon arasındaki muhtemel ilişkiyi ilk defa göstermiştir.⁴¹ İnflamasyonun tümör oluşumunda rol aldığı şimdilerde kabul edilmektedir. Kanserlerin %90 gibi büyük bir çoğunluğu somatik mutasyon ve çevresel faktörler nedeniyledir. Çevresel faktörlerin çoğu da kronik inflamasyonla ilişkilidir. Kanserlerin %20'den fazlası kronik inflamasyonla ilgilidir.⁴¹ Mikrobiyal enfeksiyonlar (Helicobacter pylori'nin gastrik kanser ve gastrik mukozal lenfoma), viral enfeksiyonlar (HBV,HCV'nin hepatoselüler karsinoma ile ilişkisi), otoimmün hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalığının kolon kanseri ile ilişkisi) kanser gelişimine katkısı gösterilmiştir.⁴² İnflamasyon, kanserin 7. Aşaması olarak tanımlanmış ve hem kanser durumunu oluşturmada hem onu geliştirmede etkili olduğu düşünülmüştür.⁴³

Bazı tümör tiplerinin karsinogenezinde artmış inflamatuvar durum rol oynar. Örneğin kolon kanserine yol açan inflamatuvar barsak hastalığı gibi. Diğer kanserlerden farklı olarak bunlarda, antiinflamatuvar tedavi mortalite oranını azaltabilir.⁴⁴

Laird BJ ve ark.'nın yaptığı çalışmada kanserli hastalardaki ağrı ve diğer semptomların (depresyon, yorgunluk, iştahsızlık, güçsüzlük) sistemik inflamasyonla korele olduğu CRP ölçümü yapılarak gösterilmiştir. Multiple kanser semptomlarının başlangıcında sistemik inflamasyonun rolü ise tam anlaşılamamıştır.⁴⁴

Kanser hastalarında nötropenik sepsis insidansını değerlendiren sistematik veriler zayıftır. Çalışmaların çoğu tek tip tanım kullanmasa da, bir kısmı nötropenik olmayanları içerse de ve farklı hasta alt gruplarına odaklansa da febril nötropeni ve bakteriyemi insidansı detaylı çalışılmıştır.⁴⁵ Febril nötropenide septik şok gelişimi, pulmoner enfeksiyon varlığı, takipne, artmış serum prokalsitonin($\geq 1,5\text{ng/mL}$) seviyesi, azalmış serum bikarbonat($<17\text{mmol/L}$),antitrombin($<70\%$) ya da faktör VIIa düzeylerinden bağımsızdır. Düşük MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk skoru (<21)febril nötropenik hastalarda artmış septik şok riski ile ilişkilidir.⁴⁵

2.12. Kanser ve sepsis :

Yapılan bir çalışmaya göre, kanser, U.S. popülasyonunda en sık hastalık nedenlerinden birisi ve 2001 yılında 9,8 milyon kişi kanser tanısıyla yaşamaktadır. 2004 yılında tahminen 1,4 milyon Amerikalı'ya invazif kanser tanısı konuldu ve bunun sonraki 50 yılda iki katına çıkması bekleniyor. Epidemiyolojik çalışmalar bütün sepsisli hastaların %54-65'inin kronik komorbiditesinin olduğunu göstermiştir. Kanser ise sepsisli hastalarda en sık görülen komorbiditedir. U.S'de sepsisli hastaların %16,8'inde, Avrupa ve Kanada'da %16,7' sinde görülmektedir.¹⁵ Ciddi sepsisli hastaların %11,6'sında kanser bulunmaktadır. Kanser hastaları arasında epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bir çalışmada⁴⁶ 1999'da her 100000 kanser hastasında 1640 ciddi sepsisli vaka bildirilmiştir.⁴⁶

Danai P ve arkadaşlarının 2006'da yayınlanan çalışması 1979- 2001 yılları arasındaki verileri incelemiştir. Bu çalışma elimizdeki en kapsamlı epidemiyolojik çalışmadır. Buna göre; bu sürede 854 milyon hastane başvuru olup 76.650.000'i kanser tanılıdır ve 10.989.533'ü sepsistir. Bu toplumda 1.784.445 sepsis vakası kanser hastasıdır. Kanser hastaları arasında tüm hastane başvurularında %2,3 sepsis meydana gelmektedir. Çalışma süresinde son 10 yılda kanser hastalarında %4,7 artış görülmektedir.¹⁵ Sepsis gelişen kanser hastalarında en sık görülen maligniteler GIS maligniteleridir.(%24,4) Ardından akciğer(%20), lenfoma(% 14,1), prostat (%9,3), meme(%8,8) gelmektedir. Enfeksiyon kaynakları ise tümör tipiyle ilişkilidir. Çalışma süresince gram (+) bakteriler baskın

etkendir ve %26'dan %53'e artış göstermiştir. Gram (-) bakteriler ise %65'ten %43'e düşmekle birlikte diğer etkenler aynı kalmıştır. Gram (-) bakteri enfeksiyonları ile ölüm oranı % 48,2'den 13,2'ye düşerek en fazla düşüşü göstermiştir. Gram (+), fungal, anaerobik, polimikrobiyal enfeksiyonların her biri ise daha az düşüş göstermiştir.¹⁵

23 yıllık çalışma süresince sepsisli kanser hastası sayısı 24.150'den 87.160'a yükselmiştir. Buna göre, kanser hastalarında sepsis riski, kanser olmayan popülasyona göre 9,8 kat artmıştır. Bütün kanser alt tipleri arasında sepsis insidansı en fazla olan, her 100000' de 14.468 vaka ile, pankreas kanseridir. Ardından multiple myelom, lösemi, akciğer kanseri, lenfoma ve beyin tümörü gelmektedir.¹⁵

Sepsisli kanser hastalarında ortalama mortalite her 100000'de 462 olmakla birlikte yıllık %2,6 oranında azalmıştır. (%44,7'den %23,8'e düşmüştür.) Ölüm oranı, kanser olmayanlara göre ise %55 daha fazladır. (%31,7'ye karşılık %18,8) Vakaların ölüm oranı %39,7 ile en fazla akciğer kanserindedir.¹⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma dizaynı:

Bu prospektif olgu-kontrol çalışması Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisi'nde 01.02.2014 ile 31.08.2014 tarihleri arasında yapıldı. Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastane etik kurulu onayı alındı. Proje No: KOÜ KAEK 2014/45.

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 716 yataklı 3.basamak bir eğitim hastanesidir. Hastanede yıllık yaklaşık 2300 kanser hastası bakım almaktadır. Acil Servis ise yıllık yaklaşık 40000 erişkin hasta ile çocuk travma hastasına bakım veren, %14-15 yatış oranına sahip,3.basamak bir acil servistir. Acil servis hastalarının da ortalama %10'u kanser hastasıdır.

3.2.Hasta seçimi:

Acil servise 01.02.2014 ile 31.08.2014 tarihleri arasında, baş araştırmacının (EK) ulaşılabilir olduğu saatlerde başvuran, en az iki SIRS kriterini karşılayan, erişkin kanser hastaları çalışma için seçilebilir nitelikteki hasta grubunu oluşturdu. Hematolojik ve tiroid malignitesi olan hastalar, travma hastaları, karaciğer disfonksiyonu olanlar, nöbet geçirme nedeniyle acil servise başvuranlar ve takip verilerine ulaşamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca çalışmaya alınmaya aday olduğu saptandığı sırada veya laktat ve prokalsitonin düzeyleri için kanlarının elde edilmesi sırasında 500 cc den fazla intravenöz sıvı tedavisi uygulanmış olan hastalar, başvurusunda antibiyotik kullanan veya evde parenteral sıvı tedavisi alanlar da dışlandı.

3.3.Veri toplama:

Çalışmanın yapıldığı tarihlerde acil servise başvuran dahil etme kriterlerine uyan, acil servis değerlendirilmesi sırasında SIRS tanımına uyan tüm kanser hastaları şikayetine bakılmaksızın kayıt altına alındı. Hastalar çalışma için uygun oldukları saptandıkları andan itibaren en kısa zamanda laktat ve prokalsitonin düzeyleri için kanları alındı. Prokalsitonin düzeyleri, triyajda veya ilk muayenesi sırasında dahil etme kriterlerine uyan hastalarda istenen diğer tetkikler için alınan kandan; daha sonra saptanan hastalarda ise onamlarıyla alınan venöz kandan immünoassay yöntemiyle i-CHROMA Reader, Boditech Med. Inc., KOREA,2013 cihazıyla yatak başı çalışıldı. Yöntemin ölçüm aralığı 0,25-100 ng/ml olarak belirtilmiştir. Cihazda belirtilen enfeksiyon belirteç değerleri şöyledir:

Prokalsitonin<0,5	Lokal bakteriyel enfeksiyon olabilir
0,5<Prokalsitonin<10	Muhtemel enfeksiyon
2<Prokalsitonin<10	Başka nedenler bilinmiyorsa enfeksiyon(sepsis) olabilir
Prokalsitonin>10	Ciddi bakteriyel sepsis ya da septik şok

Prokalsitonin düzeyleri için katkısız vakumlu tüplere 2cc kan alınıp 4000 devirde 10dk santrifüj edildikten sonra 150 µL serum, ependorf tüplere alındı. 75µL karışım prokalsitonin kitine damlatıldı. 12dk bekleme süresinin ardından cihaza konulup 5 saniyede sonuç alındı. Araştırmacının hazır bulunmadığı günlerde ise serumlar santrifüj sonrası -80°C’de bekletildi. Bu serumlar kite eklenmeden önce 10 dakika oda havasında bekletilmek koşuluyla araştırmacı tarafından 24 saat içinde çalışıldı.

Laktat düzeyleri; öncelikli tercih olarak radyal arter ponksiyonu ile 2,5 cc’lik heparinli enjektöre alınan kanın acil laboratuvarına pnömatik sistemle gönderilmesiyle teknisyenler tarafından elektrot yöntemiyle ABL 700 series Radiometer Copenhagen, Danimarka,2012 cihazında 7/24 çalışıldı. Teknisyenler çalışmaya kördü. Sonuçları mg/ dl olarak alınan laktat düzeyleri, literatür karşılaştırmalarını yapabilmek amacıyla 0,111 ile çarpılarak mmol/L cinsine çevrildi.

Hastaların başvuru karakteristikleri, acil servis yönetimi ve laboratuvar sonuçları verileri, laktat düzeyleri ve acil servis sonlanımları hastaya bakım veren acil asistanı tarafından kaydedildi. Bu doktorlar Prokalsitonin düzeyine kör bırakıldılar. Bununla birlikte çalışmaya özel bir değişiklik yaratılmayarak laktat düzeyleri hasta yönetiminde kullanıldı.

Araştırmacı acilde hazır bulunmadığı zamanlarda çalışmaya dahil edilen hastalara kör kaldı. En geç 24 saat içinde prokalsitonin düzeylerini çalışmış olan araştırmacı, veri formundaki radyografik ve laboratuvar verilerini hastane elektronik bilgi sisteminden ve hastaların acil servis dosyalarından kontrol etti. Hastaların 28 günlük takip verileri için hastane kayıt sistemi ve sorumlu araştırmacı tarafından hasta veya yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri kullanıldı.

Hastalardan SIRS'ın olası nedeni enfeksiyon olarak düşünülüp klinik olarak doğrulanmış olanlar sepsis kabul edildi. Bu çalışmada enfeksiyon varlığına klinik kanıtlar, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarıyla, " International Sepsis Forum Consensus

Conference on Definitions of Infection" kriterlerine⁴⁷ dayanılarak retrospektif olarak karar verildi. Enfeksiyon düşünülmeyen ve gösterilmeyenler ise sepsis negatif grup olarak belirlendi. Yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite birlikte "kötü klinik sonuç" olarak değerlendirildi.

3.4.Sonuç ölçütü:

Çalışmadaki primer sonuç ölçütü, laktat ve prokalsitoninin sepsis hastasını tespit etmeleri, sekonder sonuç ölçütü olarak da 28 günlük mortalite ve klinik sonuçları predikte etmeleri olarak belirlendi.

3.5.İstatistiksel analiz :

Bu çalışmada istatistiksel analizler MedCalc 13.1.0.0 (Ostend, Belgium) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem görsel (histogram) hem de analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov Testi) değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (\pm SD) veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile birlikte verildi. Kategorik değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi.

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında normal dağılım varlığına göre Bağımsız gruplar t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki-kare veya Fisher testi kullanıldı.

Belirteçlerin potansiyel sınır değerlerindeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplandı. Belirteçlerin tanısal ve prognostik performansları Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Eğri altında kalan alan (AUC) karşılaştırmaları, aynı örneklem üzerinde oluşturulan ROC eğrilerini karşılaştırmada kullanılan nonparametrik DeLong metodu (DeLong) ile karşılaştırıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince acil servise başvuran kanser hastalarından en az iki SIRS kriterini karşılayan 94 hasta çalışmaya dahil edilmek için değerlendirildi. Bunlardan 7'si 28 günlük sonuç verisine ulaşamadığı için, 1'i onam vermediği için dışlandı. Analizler kalan 86 hastanın verileriyle gerçekleştirildi. Çalışma grubundaki 59 erkek hastanın yaş ortalaması 63 (± 11), kadın hastaların yaş ortalaması 56 (± 15) idi. Çalışmada en sık gözlenen malignite akciğer kanseri olmakla birlikte hastaların yarısının kanser evresi verilerine ulaşamadı. Çalışma grubunda 39 (%45,3) hastanın eşlik eden hastalığı yoktu. Hastaların başvuru karakteristikleri çizelge 2'de gösterilmiştir.



Çizelge 2: Hastaların tanımlayıcı istatistik bilgileri.

DEĞİŞKEN	TOPLAM N=86 (%)	SEPSİS (-) n=64 (%)	SEPSİS(+) n=22 (%)
YAŞ (ort./ortanca) (SD/IQR)	61 (54-69)	63 (56-70)	60 (± 11)
CİNSİYET			
Kadın	27 (31,4)	23 (35,9)	4 (18,2)
Erkek	59 (68,6)	41 (64,1)	18 (81,8)
KANSER TİPİ			
Akciğer	35 (40,7)	27 (42,2)	8 (36,4)
Meme	8 (9,3)	6 (9,4)	2 (9,1)
Genitoüriner	7 (8,1)	4 (6,3)	3 (13,6)
Gastrointestinal	20 (23,3)	15 (23,4)	5 (22,7)
Kadın genital	5 (5,8)	5 (7,8)	0
Erkek genital	3 (3,5)	2 (3,1)	1 (4,5)
Havayolu	3 (3,5)	2 (3,1)	1 (4,5)
Beyin	2 (2,3)	1 (1,6)	1 (4,5)
Diğer	3 (3,5)	2 (3,1)	1 (4,5)
KANSER EVRESİ			
Bilinmiyor	48 (55,8)	36 (56,2)	12 (54,6)
Evre 1	5 (5,8)	2 (3,1)	3 (13,6)
Evre 2	3 (3,4)	3 (4,7)	0
Evre3	1 (1,1)	1 (1,6)	0
Evre4	29 (33,7)	22 (34,4)	7 (31,8)
KOMORBİDİTE			
Yok	39 (45,4)	30 (46,9)	9 (40,9)
DM	14 (16,2)	12 (18,8)	2 (9,1)
HT	27 (31,3)	19 (29,7)	8 (36,4)
KOAH	10 (11,6)	9 (14,1)	1 (4,5)
KKY	8 (9,3)	6 (9,4)	2 (9,1)
KBY	3 (3,4)	0	3 (13,6)
Diğer	2 (2,3)	1 (1,6)	1 (4,5)
SON KT ZAMANI			
Almıyor	16 (18,6)	11 (17,2)	5 (22,7)
Bilinmiyor	13 (15,1)	9 (14,1)	4 (18,2)
Son 2hf	20 (23,2)	18 (28,1)	2 (9,1)
2-4hf	11 (12,7)	9 (14,1)	2 (9,1)
>1ay	26 (30,2)	17 (26,5)	9 (40,9)
BAŞVURU ŞİKAYETLERİ			
Nefes darlığı	32 (37,2)	23 (35,9)	9 (40,9)
Halsizlik /iyi hissetmeme	11 (12,7)	10 (15,6)	1 (4,5)
Ateş	7 (8,1)	4 (6,3)	3 (13,6)
Karın ağrısı	7 (8,1)	6 (9,4)	1 (4,5)
Genel durum bozukluğu	6 (6,97)	6 (9,4)	0
Ağrı	6 (6,97)	2 (3,1)	4 (18,2)
Beslenememe	6 (6,97)	5 (7,8)	1 (4,5)
Hemoptizi	4 (4,65)	3 (4,7)	1 (4,5)
İdrar yapamama	3 (3,48)	2 (3,1)	1 (4,5)
Diğer	4 (4,7)	3 (4,7)	1 (4,5)

DM: Diabetes mellitus. HT: Hipertansiyon KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı KKY: Konjestif kalp yetmezliği. KBY: Kronik böbrek yetmezliği. KT: Kemoterapi. IQR: İnnerquartile range.

Hastalara bakım veren hekim tarafından düşünölen enfeksiyon odakları şöleydi: akciğer(n=16), mesane(n=6), safra kesesi(n=2), barsak(n=2), tonsiller(n=1), kulak(n=1). Bunlardan 6'sı (akciğer-4, mesane-1, barsak-1) retrospektif değeriendirmede klinik, laboratuvar ve radyolojik kanıtlarla desteklenmediğı için sepsis negatif olarak değeriendirildi. Sonuç olarak çalışma grubundaki hastaların 22 (%25,6)'sında sepsis izlendi. SIRS kriterleri incelendiğinde, sadece paCO₂ ve WBC ortalamaları gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdi. (çizelge 3)

Çizelge 3: SIRS kriterlerinin gruplardaki ortalama değeri.

DEĞİŞKEN (ORT./ ORTANCA) (SD/IQR)	TOPLAM N: 86	SEPSİS (-) n: 64	SEPSİS (+) n: 22	P DEĞERİ
Ortalama Nabız (atım/dk)	115,5 (± 21,4)	114 (± 22,5)	119,8 (± 17,4)	0.278
Ortalama Ateş (°C)	36,47 (± 1,1)	36,5 (± 1,01)	36,4 (± 1,3)	0.71
Ortanca Solunum sayısı / dk	26 (24-32)	25,5 (24-32)	30,8 (24-33)	0.241
Ortanca paCO ₂ (mmHg)	33,75 (29-40)	32 (30,8 – 41,7)	30,9 (± 5,52)	0.005
Ortalama WBC(10 ³ /uL)	11,08 (±9)	8,73 (± 5,75)	17,89 (± 12,75)	0.003

WBC: White blood cell. paCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı. IQR: İnterquartile range SD: Standart deviasyon.

Hastaların acil servis laboratuvar biyokimyasal verilerinde sepsis tanısına göre gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (çizelge 4).

Çizelge 4: Sepsis varlığına göre laboratuvar bulgularının dağılımı

DEĞİŞKEN (ORT./ORTANCA) (SD/IQR)	TOPLAM (N=86)	SEPSİS (-) (n=64)	SEPSİS (+) (n=22)	P DEĞERİ
BUN(mg/dL)	24 (15 – 36)	22,5 (14 – 33,5)	27 (19 – 40)	0.196
Kreatinin (mg/dL)	0,97 (0,69 – 1,39)	0,88 (0,67 – 1,31)	1,37 (± 0,74)	0.073
Albümin (g/dL)	3,06 (± 0,63)	3,11 (± 0,61)	2,92 (± 0,68)	0.248
AST (U/L)	24,5 (17 – 48)	23,5 (16,5 – 48,5)	26,5 (20 – 46)	0.520
ALT (U/L)	25 (12 – 42)	28 (11,5 – 43)	22,5 (15 – 36)	0.941
Hemogloblin (g/dL)	10,92 (± 2,2)	10,99 (± 2,25)	10,71 (± 2,06)	0.612
Kalsiyum (mg/dL)	8,7 (8,2 – 9,2)	8,7 (6,6 – 15,9)	8,6 (7,9 – 9,2)	0.491
Kan şekeri (mg/dL)	115,5 (106 – 148)	116 (106 – 147)	130 (± 36,14)	0.863
CRP (mg/dL)	11,2 (N=52) (5,15 – 18,76)	9,91 (n=38) (5,14 – 16,95)	16,5 (n=14) (± 12,07)	0.224
BE (mmol/L)	-1,828 (± 5,22)	-1,188 (± 5,25)	-3,691 (± 4,76)	0.052
Laktat (mmol/L)	1,67 (1,11-2,55)	1,67 (0,94-2,28)	2,5 (+1,68)	0.054
Laktat (mg/dL)	15 (10 – 23)	15 (8,5 – 20,5)	17 (14 – 34)	0.054
Prokalsitonin (ng/mL)	0,27 (0,25 – 1,15)	0,25 (0,25 – 0,795)	1,01 (0,25 – 2,66)	0.042

IQR: İnterquartile range. SD: Standart deviasyon.

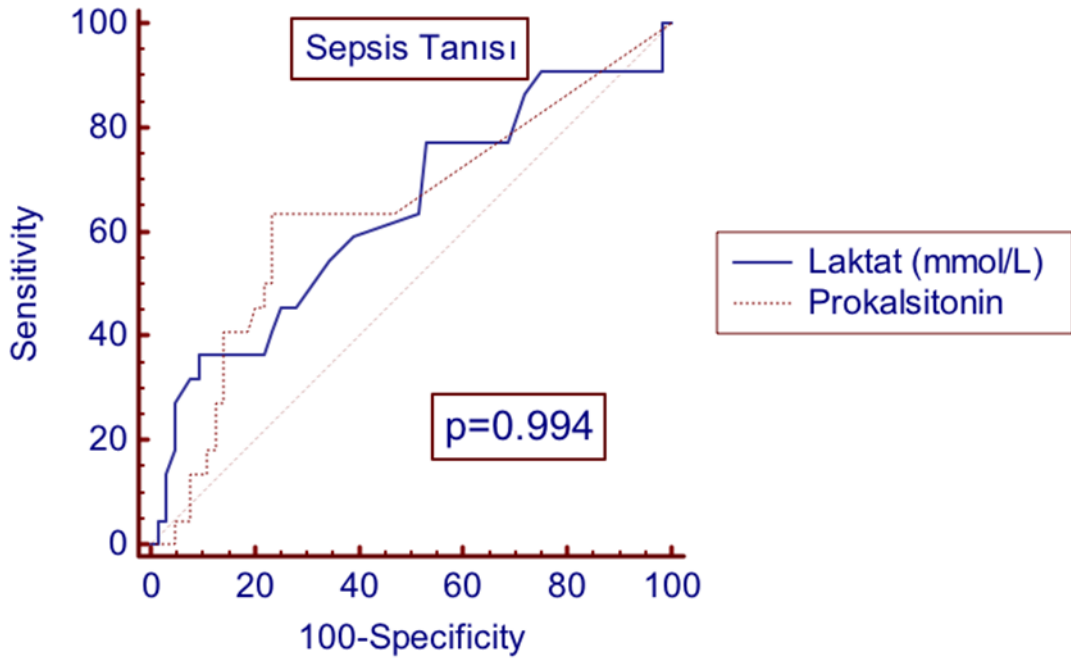
Hastaların laktat düzeyi ortalamaları gruplar arasında anlamlı fark göstermezken prokalsitonin düzeyleri sepsis tanılı grupta yüksekti (çizelge 4). Çalışmada prokalsitonin düzeyi 100 ng/ml ölçülen 2 hasta sepsis negatif gruptaydı ve bunların biri takipte ex oldu.

Laktat için yapılan ROC analizinde, 2,98 mmol/L kestirim değerinin sepsis hastalarını tanımadaki sensitivitesi %36,36 (%95 GA:17,2-59,3), spesifisitesi %90,62 (%95 GA: 80,7-

96,5), pozitif olabilirlik oranı 3,88 (%95 GA:2,2-6,8) ve negatif olabilirlik oranı 0,7 (0,3-1,6) olarak saptandı. Laktatın sepsisi tanıma performansında eğri altında kalan alan (AUC) 0,638 (%95 GA:0,527-0,739) olarak bulundu (p=0.061).

Prokalsitonin için yapılan ROC analizi, 0,8 ng/mL kestirim değerinde sepsis tanısında % 63,64 (%95 GA:40,7-82,8) sensitivite, %76,56 (%95 GA:64,3-86,2) spesifisite, 2,72 (%95 GA:1,9-3,8) pozitif olabilirlik oranı ve 0,47 (%95 GA:0,2-1) negatif olabilirlik oranı gösterdi. Prokalsitoninin sepsisi tanıma performansında eğri altında kalan alan (AUC) 0,637 (%95 GA:0,527-0,738) olarak bulundu (p=0.0496).

Laktat ve prokalsitoninin sepsis tanısındaki performansları düşük ve birbirine benzer bulundu (çizim 2)



Çizim 2: Sepsis tanısında serum laktat ve prokalsitonin düzeylerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.

Laktat ve prokalsitonin düzeylerinin potansiyel kestirim değerlerinde sepsis için tanısal değerleri çizelge 5’de gösterilmiştir.

Çizelge 5: Laktat ve prokalsitoninin potansiyel kestirim değerlerinde sepsis tanısı için test karakteristikleri

	SENSİTİVİTE (% 95 GA)	SPESİFİSİTE (% 95 GA)	PPV (%95 GA)	NPV (%95 GA)
Laktat >1 mmol/L	86,36 (65,09-97,09)	28,12 (17,6-40,76)	29,23 (18,6-41,83)	85,71 (63,66-96,95)
Laktat >2 mmol/L	45,45 (24,39 – 67,79)	73,44 (60,91 – 83,70)	37,04 (19,40 – 57,63)	79,66 (67,17 – 89,02)
Laktat ≥4 mmol/L	22,73 (7,82 – 45,37)	95,31 (86,91 – 99,02)	62,5 (24,49 –91,48)	78,21 (67,41 – 86,76)
Prokalsitonin>0,5ng /mL	63,64 (40,66 – 82,8)	68,75 (55,94 – 79,76)	41,18 (24,65 – 59,3)	84,62 (71,92 – 93,12)
Prokalsitonin >2 ng/mL	36,36 (17,2 – 59,34)	85,94 (74,98 – 93,36)	47,06 (22,98 – 72,19)	79,71 (68,31 – 88,44)
Prokalsitonin >10 ng/mL	9,09 (1,12 – 29,16)	92,19 (82,7 – 97,41)	28,57 (3,67 – 70,96)	74,68 (63,64 – 83,80)

PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer. GA: Güven aralığı.

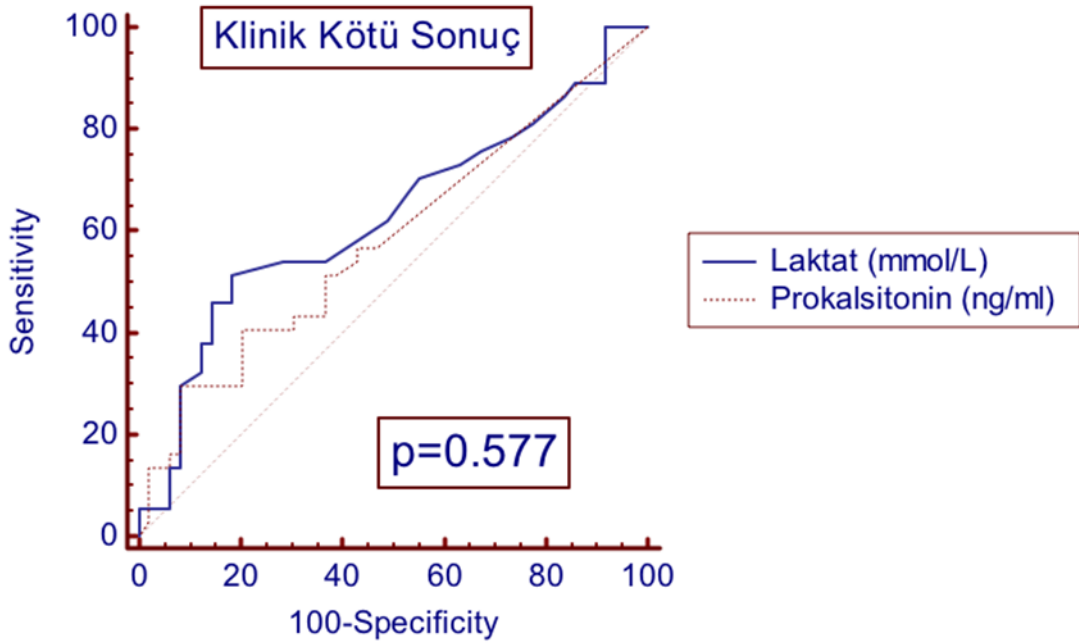
Çalışma grubundaki hastaların 49'u (%57) acil servis bakımı sonunda taburcu oldu. Hastaneye yatırılan 37 hastanın 32(%37,2)'si servise, 5 (%5,8)'i de YBÜ'ne yatırıldı. Yirmi sekiz günlük takibin sonunda 49 (%57) hasta klinik kötü sonuç yaşamazken toplamda 21(%24,4) YBÜ yatışı ve 32 (%37,2) mortalite izlendi. Klinik kötü sonuç ile sepsis tanısı arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0.816). Mortalite de sepsis varlığı ile ilişkili değildi (p=0.544).

Laktat ve prokalsitonin düzeylerinin 28 günlük mortaliteyi öngörme performansları birbirine benzer ve yetersiz bulundu. Eğri altında kalan alanlar, laktat için 0,676 (%95 GA:0,566-0,733) ve prokalsitonin için 0,548 (%95GA:0,437-0,655) idi (p=0.099).

Yoğun bakım ihtiyacı veya mortaliteyi içeren klinik kötü sonucu öngörmede, laktat için 1,89 mmol/L kestirim değerinde sensitivite %51,35 (%95 GA: 34,4-68,1), spesifisite %81,63 (%95 GA: 68-91,2), pozitif olabilirlik oranı 2,8 (%95 GA: 2-3,9) ve negatif olabilirlik oranı 0,6 (%95 GA: 0,3-1,2) olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan 0,629(%95GA:0,518- 0,731) bulundu. Prokalsitonin düzeylerinin klinik kötü sonuç için

ROC analizinde ise 2,47 ng/ml kestirim değerinde sensitivite %29,73 (%95 GA:15,9-47), spesifisite %91,84 (%95 GA: 80,4-97,7), pozitif olabilirlik oranı 3,64 (%95 GA: 2,2-6) ve negatif olabilirlik oranı 0,77 (%95 GA: 0,3-2) olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan ise prokalsitonin için 0,584 (%95 GA:0,473- 0,69) bulundu.

Sonuç olarak, belirteçlerin 28 günlük klinik kötü sonucu öngörme performansları arasında fark yoktu (çizim 3). Laktat ve prokalsitoninin potansiyel kestirim değerlerinde klinik kötü sonuç için test karakteristikleri çizelge 6'da gösterilmiştir.



Çizim 3: Sepsis prognozunda serum laktat ve prokalsitonin düzeylerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.

Çizelge 6: Laktat ve prokalsitoninin potansiyel kestirim değerlerinde kötü sonucu öngörme değerleri

	SENSİTİVİTE (% 95 GA)	SPESİFİSİTE (% 95 GA)	PPV (% 95 GA)	NPV (% 95 GA)
Laktat > 1 mmol/L	78,38 (61,79-90,17)	26,53 (14,95-41,8)	44,62 (32,27-57,47)	61,9 (38,44-81,89)
Laktat >2 mmol/L	48,65 (31,92 – 65,6)	81,63 (67,98 – 91,24)	66,67 (46,04 – 83,48)	67,8 (54,36 – 79,38)
Laktat ≥4 mmol/L	13,51 (4,54 – 28,77)	93,88 (83,13 – 98,72)	62,5 (24,49 – 91,48)	58,97 (47,25 – 69,99)
Prokalsitonin>0,5 ng/mL	43,24 (27,10 – 60,51)	63,27 (48,29 – 76,58)	47,06 (29,78 – 64,87)	59,62 (45,10 – 72,99)
Prokalsitonin >2 ng/mL	29,73 (15,87-46,98)	87,76 (75,23-95,37)	64,71 (38,33-85,79)	62,32 (49,83-73,71)
Prokalsitonin >10 ng/mL	13,51 (4,54 – 28,77)	66,67 (22,28 – 95,67)	71,43 (29,04 – 96,33)	11,11 (3,11 – 26,06)

PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer , GA: Güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, acil serviste SIRS tanımını karşılayan kanser hastalarında, sepsisi nonenfeksiyöz SIRS'tan erken ayırdedebilmek amacıyla laktat ve prokalsitonin belirteçlerini sepsisi tanıma ve 28 günlük klinik kötü sonucu öngörme performansları değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Ancak her iki belirtecin de kanser hastalarında sepsis ve kötü sonucu öngörmede sınırlı değere sahip olduğu görüldü.

Tüm çalışmalara rağmen sepsis mortalitesi halen %50'lerdedir. Bu oran septik şoklu kanser hastalarında daha da yüksektir.⁴⁸ Prucha ve ark. sepsisin, antiinflamatuvar fazın takip ettiği bir proinflamatuvar olay olmadığını, bu iki fazın senkronize bir şekilde devam ettiğini ve sıklıkla sistemik immunosupresyonun baskın olduğunu söylemektedirler. Mortalitenin yüksek olmasının laboratuvar tanısının yetersizliğini gösterdiğini, iyi bir belirtecin yüksek sensitif, spesifik, maddi olarak ulaşılabilir ve yatak başı monitörize edilebilir olması gerektiğini vurgulamaktadırlar.⁴⁹ Literatürde, prokalsitoninin tanı koymada, sepsis ciddiyetini ve prognozunu göstermede başarılı olduğu gösterilmiştir.^{13,50,51,52,53} Yine laktatın da sepsis tanı ve prognozunda kullanılabileceğini kabul eden birçok çalışma olduğu gibi kılavuzda da önerilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmaların çoğunda kanser hastaları dışlanmıştır.^{9,54} Bu çalışma, belirteçlerin sepsis patofizyolojisinde söz edilen fonksiyonel immüsupresyonla birlikte yapısal immüsupresyonun olduğu kanser hastalarındaki tanısal değerini araştırmıştır.

Laktat düzeyleri her ne kadar sepsis tanı kriterlerinden olup, yükselmiş laktat düzeyleri de prognostik değer taşıyor olsa da laktat testi nonspesifik bir testtir.⁵⁵ Laktat yüksekliğinin klinisyen tarafından göz önünde bulundurulması gereken birçok nedeni vardır. Malignite de laktat yüksekliğinin hipoperfüzyonla tetiklenmeyen nedenlerinden biridir.⁵⁵ Tümör dokusundaki laktatın patogenezi daha iyi anlaşılmış olmakla birlikte kandaki yüksekliğin patogenezi net değildir.⁵⁶ Bazı glikolitik enzimlerin aşırı ekspresyonu, mitokondrial disfonksiyon, bozulmuş hepatik klirens ve malnütrisyonu bağlı tiamin eksikliğinin rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.⁵⁵ Bu bilgilerin ışığında tüm kanser hastalarında laktat düzeylerinin yüksek olması beklenebilir. Ancak literatürde septik kanser hastalarında bildirilen laktat düzeyleri malignitesi olmayan septik hastaların ortalama düzeylerinden farklı değildir.^{38,48} Bu durumda, bu çalışmadaki acil servisteki SIRS bulunan kanser

hastalarında ölçülen laktat düzeylerine dayanan bulgularımızın anlamlı olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde kanser hastalarında sepsis tanı ve prognozu için laktat düzeylerinin kullanılabilirliğini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır.²⁰ Yoğun bakımdaki 1129 septik kanser hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında Hajjar ve ark. mortaliteyi %28,7 olarak bildirirken, yaşayan hastalarla ölen hastaların ortalama laktat düzeylerinin farklı olduğunu (2,4 mmol/L vs 3,7 mmol/L) ve çoklu regresyon analizlerinde laktat düzeylerinin mortaliteyi predikte ettiğini bulduklarını bildirmişlerdir.³⁸ Yoğun bakımdaki septik şoklu kanser hastalarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada da ortalama laktat düzeyleri 3,7 mmol/L bulunup, laktat düzeylerinin mortalite ile ilişkisi bildirilmemiştir.⁴⁸ Bizim çalışmamızdaki sepsis hastalarının laktat düzeyleri bundan daha düşüktü. Bu çalışmada sepsis, ciddiyetine göre gruplandırılmadığı için bizim sepsis pozitif hasta grubumuzun daha hafif formları içermesinden dolayı bu sonuç beklenen bir durumdur.

Malignitesi olmayan acil servis hastalarında başvuru sırasındaki laktat düzeylerinin sepsis taramasında kullanımını araştıran çalışmalarında Singer ve ark. bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak sepsis olmayan ve sepsis tanısı alan hastaların laktat düzeylerini benzer bulmuşlardır (1,35 mmol/L, 1,48 mmol/L sırasıyla). Sepsis tanısı performansında eğri altında kalan alanı bizden daha düşük olarak 0,59 olarak bildirmişlerdir. Yazarlar 2 mmol/L sınırında %34 sensitivite, % 82 spesifisite bildirmiş, laktat düzeylerinin sepsis tanısındaki düşük duyarlılığını vurgulamışlardır.⁵⁷ Yine aynı çalışmada 4 mmol/L kestirim değerinde bizim sonucumuza yakın (%95,3) spesifisite bildirmişler, normal laktat düzeyleriyle sepsisin dışlanamayacağını önermişlerdir.

Bu çalışmada kanserli acil servis hastalarında sepsisi nonenfeksiyöz SIRS'tan ayırabilme potansiyeli değerlendirilen diğer belirteç prokalsitonindir. Prokalsitonin, TNF, IL-6 gibi sitokinlerin aksine bakteriyel durumlara spesifik olarak yükselir.⁵⁸ Bununla birlikte bir metaanaliz çalışmasında prokalsitoninin sepsisli hayvan modellerinde tüm dokularda Calc-1 mRNA olduğu, dolayısıyla prokalsitoninin inflamasyon durumunda tüm dokulardan salınabileceği gösterilmiştir.⁵⁹ Yine yakın tarihli bir yayında inflamatuvar medyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin bulunduğu durumlarda tüm dokuların prokalsitonin üretebildiği raporlanmıştır.⁶⁰ Ayrıca bir sekonder analiz niteliğinde olan 3322 hastalı prospektif kohort çalışmada bazal prokalsitonin düzeylerinin total ve kanser mortalitesiyle ilişkili olduğu

bildirilmiştir.⁶¹ Bu çalışmada prokalsitoninin prokarsinojenik inflamatuvar yanıtı şiddetlendirip, anti-tümör immün mekanizmaları bozabileceği ve kanserde hastalık medyatörü gibi davranabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu varsayım tam olarak doğru olsaydı, tüm kanser hastalarında prokalsitonin düzeylerinin yüksek olması beklenirdi. Oysa bizim çalışmamızda hastaların yarısında normal prokalsitonin düzeyleri saptandı. Kanser patogenezinde inflamasyonun rolü açık ve tartışılmaz olsa da tüm kanserlerde ve evrelerde aynı şekilde medyatörler ve belirteçler yüksek olarak görülmemektedir.⁶¹

Literatürde pediatrik ve yetişkin kritik hastalarda, hematolojik malignitelerde ve febril nötropenide prokalsitoninin sensitif ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.^{53,58,62,63} Solid tümörlü febril nötropenik hastalarda prokalsitonin 0,5 ng/ml sınırında enfeksiyon varlığını göstermede sensitivitesi bizim sonuçlarımızdan düşük olarak %41,5, spesifitesi de bizimkinden oldukça fazla olarak %92 bulunmuş olup, bu bulgularla klinik yargıya ancak destek olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.⁵⁸ Aynı çalışmada yine 0,5 ng/ml sınırının mortaliteyi %100 duyarlılık ve %83 özgüllükle predikte ettiği bildirilmiştir. Biz çalışmamızda prokalsitoninin prognoz öngörme performansını çok daha düşük bulduk. Bu çalışma febril nötropenik hastalarda yapılmasıyla bizimkinden ayrılmaktadır. Bulunan sonuçlarımızın uyumsuz olması bundan kaynaklanıyor olabilir.

Acil servisteki malignitesi olmayan SIRS'lı hastalarda prokalsitoninin erken sepsisin indikatörü olabileceği önerilen 66 hastayla yapılan bir çalışmada sepsis tanısı için eğri altında kalan alan tek başına SIRS kriterleri için 0,75; tek başına prokalsitonin için 0,67; birlikte değerlendirildiklerinde 0,92 olarak hesaplanmıştır. Yazarlar acil serviste hızlı bir şekilde yatak başı prokalsitonin ölçümünün acil hekimleri için çok faydalı olacağı sonucuna varmışlardır.⁶⁴ Diğer yandan acil serviste enfeksiyon varlığını tespit etmede acil hekiminin yargısıyla prokalsitonin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çalışma popülasyonunun üçte birini immüsuprese kanser hastaları oluşturmakta iken prokalsitonin 0,5 ng/ml sınırında enfeksiyon varlığını %63 duyarlılık ve % 79 özgüllük ile tespit edebilmiştir. 2 ng/ml sınırında yapılan hesaplamalarda da duyarlılık % 36 ya düşmüş, özgüllük ise %93'e çıkmıştır. Ayrıca prokalsitonin düzeylerinin acil hekimi yargısına üstünlüğü gösterilememiştir. Yazarlar ayrıca prokalsitoninin enfeksiyonun erken bulgusu olarak kullanılabilmesi için yoğun bakımlara göre çok daha düşük kestirim değerleri kullanılması gerektiğini savunarak 0,2 ng/ml sınırını önermişlerdir.⁵³ Bu çalışmada

kullanılan kitin alt sınırı 0,25 ng/ml olduğu için biz 0,2 ng/ml sınırındaki test karakteristiklerini hesaplamadık.

Yoğun bakımdaki kritik hastaların çalışma popülasyonunu oluşturduğu çalışmalarında Meynaar ve ark. bizim çalışma amacımıza benzer şekilde sepsisi SIRS'tan ayırt etmeyi amaçlamışlar ve kestirim değeri olarak da >2 ng/mL kullanmışlardır. Bu değerle sepsis tanısı için prokalsitonini %97 sensitif, %80 spesifik bulurken, 10 ng/mL sınırı alındığında %66 sensitif, %93 spesifik bildirmişlerdir.⁶⁵ Bizim sonuçlarımızda da kestirim değerini artırdığımızda spesifitesi artmış olmakla birlikte bu çalışmadaki gibi yüksek sensitif bulmadık. Bunun sebebi onların çalışmasının yoğun bakımda yapılmış olması, bizim çalışmamızda da kritik hastamızın az olması olabilir.

Debiane ve ark. kanser hastalarında eğri altında kalan alanları sepsisi SIRS'tan ayırt etmede 0,52, mortalite için de 0,77 olarak hesaplamışlar ve prokalsitoninin prognoz açısından umut vadeden bir belirteç olduğu yorumunu yapmışlardır.²⁰ Bunun yanında prokalsitonin yüksekliklerinin tümör yükünden kaynaklanabileceği öngörüsüyle başka bir enfeksiyon belirteci ile birlikte kullanımının septik hastaları tanıma performansını arttırabileceğini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tanı için AUC:0.637 olmasına rağmen sensitivitemiz düşüktü (2 ng/ml sınırında % 67 vs %36). Mortaliteyle de sepsis pozitifliği arasında bir ilişki saptamamış olmamız ciddi sepsis hastamızın az olmasıyla birlikte ölümün kanserin kendisinden kaynaklanmasıyla açıklanabilir.

Benzer şekilde Freund ve ark.¹⁴ acil serviste 84'ü kanser ve immünsuprese olan 462 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, laktat ve prokalsitoninin sepsis için tanısal ve prognostik değerlerini çok üstün bulamayıp, belirteçleri karşılaştırmak ya da üstün olanı seçmeye çalışmak yerine birlikte kullanımlarının klinik kullanımda daha faydalı olacağını öne sürmüşlerdir. Yazarlar bu çalışmada sepsis tanısında ROC eğrisinin en iyi performans gösterdiği laktat için 1,4mmol/L ve prokalsitonin için 0,25 ng/ml kestirim değerlerinde eğri altı alanları sırasıyla 0,565 ve 0,748 olarak bildirmişlerdir. Bizimkiyle aynı klinik kötü sonuç tanımını kullandıkları çalışmada yazarlar belirteçlerin 2 mmol/L ve 0,8 ng/ml kestirim değerlerinde de eğri altı alanları yine sırasıyla 0,679 ve 0,664 olarak bulmuşlardır. Bulgularıyla yazarlar prokalsitoninin sepsisi tanımda, laktatın da ciddi sepsisi öngörmeye üstün olduğunu saptamışlardır. Prognostik değerleri için de belirteçlerin herhangi birinin yüksek olmasını değerlendirerek bile sensitiviteyi %72'ye ve negatif prediktif değeri de

%88'e çıkarabilmişlerdir. Biz de bu çalışmada laktat ile prokalsitonini karşılaştırdığımızda ise sepsis tanısını koymada ve kötü sonucu öngörmeye anlamlı farkları olmadıkları gibi, güvenilir olmadıklarını gördük.

Shomali ve ark.⁶³ kanser hastalarında enfeksiyon yokluğunda da ateş olabileceğinden (tümör ateşi) hareketle yaptıkları prospektif çalışmalarında sepsis ve nonenfeksiyöz SIRS hasta gruplarının ortalama prokalsitonin düzeylerinde fark olmadığını bularak (p=0.48) belirtecin kanserde sepsis hastalarını ayırım gücünün yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar bizim sonuçlarımızla benzer olarak prokalsitoninin 0,5 ng/mL kestirim değerinde bakteriyemi tanısı için sensitivitesini %67, spesifitesini %62 ve negatif prediktif değerini %90 bulmuşlar ve belirtecin bakteriyemi için düşük riskli yani ayaktan uygun antibiyotik tedavisi için uygun olan hastaları belirlemede faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmanın daha ilginç bir sonucu ise kanserli metastatik olan hastalardaki prokalsitonin düzeylerinin metastatik olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunun saptanmış olmasıdır.⁶³ Bu durumda belirtecin sepsis için tanısal değeri metastazı olmayan kanser hastalarında daha yüksek olabilir. Bizim çalışmamızdaki kanser evreleme verileri yetersiz olduğu için biz hastaları evrelerine ayırarak analiz edemedik. Belki metastazları olan hastaları dışlasaydık prokalsitoninle ilgili istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşabilirdik.

Çalışmamızda laktat ile prokalsitonini karşılaştırdığımızda ise sepsis tanısını koymada ve kötü sonucu öngörmeye anlamlı farkları olmadıkları gibi, tek başlarına güvenilir olmadıklarını gördük. Karşılaştırdığımız her iki belirteç arasında istatistiksel anlamlı fark bulmasak da klinik olarak değerlendirirsek; her ikisi de pratik ve hızlıydı. Literatürde birçok çalışmada^{11,53,66} Kryptor PCT, Brahms cihazıyla ve kriptomat emisyon assay yöntemiyle prokalsitonin çalışılmıştır. Bu yöntemle, kan örneklerini biriktirip hepsini aynı zamanda çalışmak gerektiğinden ve prokalsitonin 24sa sonra ölçülebilirliğini kaybettiğinden bizim için uygun değildi. Prokalsitonin çalışırken kullandığımız i-Chroma cihazında ise hastaların kan örneklerini tek tek ve yatak başı çalışabiliyor olmamız avantajımızdı. Yine de prokalsitoninin santrifüj süresi ve 12dk.'lık inkübasyon süresi olması nedeniyle sonucuna ulaşmamız laktata göre bir miktar daha uzun sürdü. Üstelik laktata göre daha pahalı bir belirteçtir. Bu sebeplerle ideal belirteç tanımına⁴⁹ uymadığını söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra kanserli SIRS hastalarında 1 mmol/L üzerindeki laktat

düzelelerinin ideal duyarlılığa sahip olmamakla birlikte acil hekiminin dikkatini sepsis olasılığına karşı hızlı davranıp erken tedavi başlamaya çekecek düzeyde olduğunu düşünürüz.

Acil servise başvuran kanser hastalarında sepsisin SIRS'tan ayırımında 'sihirli dokunuş' yapamayacağımızın farkındayız; ancak kanser hastalarının immunsupresyonları nedeniyle özel önem arz ettiklerini vurgulamak yerinde olacaktır.

5.1. Kısıtlılıklar :

Tek merkezli yapılan bu çalışmada araştırmacının süresinin kısıtlı olması ve araştırmacının hazırda bulunmadığı zamanlarda çalışmaya alınamayan hastalar nedeniyle hasta sayısının az olması istatistiksel anlamlılık konusunda kısıtlama getirmiş olabilir. Kanser hastalarında SIRS'ın güvenilir bir kriter olmadığı farkındayız⁶⁷; ancak SIRS kriterleri, çalışmalar arasında dahil etme kriterlerine tek tipliği getirdiğinden ve güvenli karşılaştırma yapmayı sağladığından³⁰ bunu tercih ettik.

Laktat ve prokalsitonin düzeylerinin yalnızca bir kez ölçülmesi de kısıtlılığa neden olmuş olabilir. Literatürde, tekrarlayan laktat ölçümünün ve klirensinin^{9,35} tekrarlayan prokalsitonin ölçümünün^{58,68} prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yanında tek bir laktat yüksekliğinin prognozla ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar da³⁸ mevcuttu. Biz, acil hekimi için kanser hastalarında sepsis tanısı yönünde uyarıcı olacak bir belirteç araştırdığımız için tek ölçüm yaptık.

Enfeksiyon varlığına karar veren araştırmacı prokalsitonin düzeylerine kör değildi. Bu da, hastaların sepsis negatif ya da pozitif gruba atanmasında biasa neden olmuş olabilir. Bakteriyemi ve enfeksiyon varlığının gösterilmesinde altın standart olmaması, kültür alınan hasta oranının düşük olması, kanser hastalarında farkedilemeyen gizli enfeksiyon odaklarının olma olasılığı da hastaların yanlış grupta sınıflandırılmasına neden olmuş olabilir.

Çalışma grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar laktat yüksekliğine sebep olabilirlik açısından değerlendirilmedi. Örneğin %16'sı diyabetik hastalardan oluşan bu çalışmada laktat yüksekliğine sebep olabilecek metformin kullananlar olabilir. Ancak literatür metformin intoksikasyonu veya karaciğer yetmezliği olmadıkça metforminin anlamlı laktat yüksekliklerine neden olmayacağını desteklemektedir.⁵⁵

Hastaların tümör evre verilerindeki eksiklikten dolayı belirteçleri alt grup analizleriyle değerlendiremedik. Prokalsitonin de laktat da tümör evre ve agresifliğinden etkilenebilecek belirteçler olduğu için alt grup analizleri yapılması belirteçlerin kanser hastalarındaki kullanılışılığında daha değerli bilgiler sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acil servisteki ilk değerlendirmesinden sonra SIRS tanımına uyan kanser hastalarında sepsis tanısı ve prognozunda laktat ile prokalsitoninin performanslarını karşılaştırdığımız bu çalışmada her ikisini de kanser hastalarında sepsisi tanıma ve yönetmede, prognoz öngörmeye güvenle kullanamayacağımızı bulduk. Üstelik prokalsitonin daha maliyetli olduğundan bu çalışmanın bulgularına dayanarak acil serviste kanser hastalarının sepsis yönetiminde yardımcı tanısal belirteç olarak laktatı kullanmaya devam etmenin daha uygun olacağını söyleyebiliriz.

Kanser hastalarının sepsis ve kötü klinik sonuçlar için yüksek riskli olduğu göz önünde bulundurularak bu hastaların yaklaşımında özellikle dikkatli ve hızlı davranılmalıdır. Bu konuda acil hekimine yardımcı olabilecek erken tanı belirteçleriyle ilgili çalışmaların devam etmesi gerektiğini düşünüyoruz. Kanser evreleri ve sepsis ciddiyet sınıflarının alt gruplar olarak değerlendirildiği geniş katılımlı çalışmalar literatüre anlamlı katkı sağlayacaktır. Prokalsitonini de, metastazı olmayan kanser hastalarında çalışmak faydalı olabilir.

7. ÖZET

Giriş ve amaç : Sepsisin erken tanınması ve tedavilerin zamanında başlanmasının klinik sonuçları düzelttiği bilinmektedir. Laktat ve prokalsitonin, sepsis tanısını ve ciddiyetini öngörme konusunda yeterince çalışılmış olmasına rağmen bu belirteçlerin kanser tanılı hastalardaki değeri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışma sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu kanser hastalarında sepsisin tanı ve prognozunu öngörmeye laktat ve prokalsitonin belirteçlerinin performanslarını karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem : Acil servise 01.02.2014 ile 31.08.2014 tarihleri arasında başvuran, en az iki SIRS kriterini karşılayan erişkin kanser hastalarında prokalsitonin ve laktat düzeyleri ölçüldü. Hastalar sepsis pozitif ve negatif gruplara ayrıldı. Klinik kötü sonuç olarak 28 günlük takipteki yoğun bakım ihtiyacı veya mortalite kullanıldı. Belirteçlerin performans karşılaştırmaları receiver operating characteristics(ROC) eğrilerinin altında kalan alanlarla karşılaştırıldı. Potansiyel kestirim değerlerinde belirteçlerin tanısal test karakteristikleri hesaplandı.

Bulgular : Çalışmaya alınan 86 hastanın 22 si sepsis pozitif grubundaydı. Yirmi sekiz günlük takibin sonucunda hastaların 32 (%37,2)'sinde mortalite, 37 (%43)'sinde klinik kötü sonuç gözlemlendi. Sepsisi tanıma performansında eğri altında kalan alanlar laktat ve prokalsitonin için sırasıyla 0,638 (%95 GA:0,527-0,739) ve 0,637 (%95GA: 0,527-0,738) olarak bulundu (p=0.994). Klinik kötü sonucu öngörmeye de laktat ve prokalsitonin arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (AUC, sırasıyla 0,629, 0,584,p=0.577). Her iki belirteç de en iyi performanslarında bile (laktat için % 86,36; prokalsitonin için % 63,64) sepsis tanısı için orta düzeyde duyarlılık gösterdi.

Sonuç : Bu çalışmanın bulguları acil servisteki kanser hastalarında sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda sepsisi noninfeksiyöz nedenlerden ayırdetme ve klinik kötü sonucu öngörmeye her iki belirtecin de güvenle kullanmak için yeterli olmadığını gösterdi.

Anahtar sözcükler : Sepsis, laktat, prokalsitonin, kanser, acil servis.

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: It is known that the early diagnosis and treatment of sepsis are associated with better clinical outcomes. Whereas lactate and procalcitonin were studied already to predict diagnosis and severity of sepsis, the data associated with the value of these in the cancer patients are limited. This study aims the comparison of the performances of lactate and procalcitonin in the cancer patients who have systemic inflamatur response syndrome in the emergency department(ED).

Methods: In adult cancer patients who present between 01.02.2014 and 31.08.2014 to the ED and have at least two SIRS criteria, the levels of lactate and procalcitonin were measured. The patients were divided into two groups as sepsis positive and negative. As clinical poor outcomes; 28-day ICU requirement or mortality were used. The performance comparisons of diagnostic tools were compared with the areas under the receiver operating characteristics curve(ROC). At potential cut-off values, the diagnostic test characteristics of the tools were measured.

Results: The 22 of 86 patients who were included this study were in sepsis positive group. At the end of 28 day; 32 of patients (37,2 %) suffered mortality, 37 of patients (43%) had clinical poor outcomes. In sepsis diagnosis performance, it was found that the areas of under the curve for lactate and procalcitonin were 0,638 (95% CI:0,527-0,739) and 0,637 (95% CI: 0,527-0,738) (p=0.994) respectively. Also in the prediction of clinical poor outcomes there was no significant difference between lactate and procalcitonin (AUC, respectively 0,629, 0,584, p=0.577). Even if each tools were in their best performance, they showed moderate sensitivity for diagnosis of sepsis (for lactate 86,36 %; for procalcitonin 63,64 %).

Conclusions: The results of this study showed that each tools were not sensitive enough to differentiate sepsis from noninfectious causes and to predict the clinical poor outcomes in the cancer patients who have systemic inflamatur response syndrome in the ED.

Key words: Sepsis, lactate, procalcitonin, cancer, emergency department.

KAYNAKÇA

1. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA ve ark. Early Interventions In Severe Sepsis And Septic Shock: A Review Of The Evidence One Decade Later. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:712-724.
2. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: Potential Strategies To Protect Or Reverse Mitochondrial Dysfunction In Sepsis-Induced Organ Failure. *Critical Care.* 2006;10:228:1-7.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A ve ark. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR ve ark. The Surviving Sepsis Campaign: result of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Int Care Med.* 2010;36:222-231.
5. Bastani A, Galens S, Rocchini A ve ark. ED Identification Of Patients With Severe Sepsis/Septic Shock Decreases Mortality In A Community Hospital. *American Journal of Emergency Medicine.* 2012;30:1561–1566.
6. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR ve ark. Sensitivity Of Systemic Inflammatory Response Syndrome For Critical Illness Among ED Patients. *American Journal of Emergency Medicine.* 2014;32:1319–1325.
7. Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology Of The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) In The Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2014;15(3):329–336.
8. Gille P-Johnson, Hansson KE, Gardlund B. Clinical And Laboratory Variables Identifying Bacterial Infection And Bacteraemia In The Emergency Department. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2012;44:745-752.
9. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI ve ark. Whole Blood Lactate Kinetics In Patients Undergoing Quantitative Resuscitation For Severe Sepsis And Septic Shock. *Chest.* 2013;143(6):1548–1553.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H ve ark. High Serum Procalcitonin Concentrations In Patients With Sepsis And Infection. *Lancet.* 1993;341:515-518.

11. Riedel S, Melendez JH, An AT ve ark. Procalcitonin As A Marker For The Detection Of Bacteremia And Sepsis In The Emergency Department. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:182-189.
12. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD ve ark. Procalcitonin Test In The Diagnosis Of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:34-41.
13. Heper Y, Akalın EH, Mistik R ve ark. Evaluation Of Serum C-reactive Protein, Procalcitonin, Tumor Necrosis Factor Alpha, And Interleukin-10 Levels As Diagnostic And Prognostic Parameters In Patients With Community Acquired Sepsis, Severe Sepsis, And Septic Shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:481–491.
14. Freund Y, Delerme S, Goulet H ve ark. Serum Lactate And Procalcitonin Measurements In Emergency Room For The Diagnosis And Risk-Stratification Of Patients With Suspected Infection. *Biomarkers.* 2012;17(7):590-596.
15. Danai PA, Moss M, Mannino DM ve ark. The Epidemiology Of Sepsis In Patients With Malignancy. *Chest.* 2006;129:1432–1440.
16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J ve ark. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303–1310.
17. Hanzelka KM, Yeung SJ, Chisholm G ve ark. Implementation Of Modified Early-Goal Directed Therapy For Sepsis In The Emergency Center Of A Comprehensive Cancer Center. *Support Care Cancer.* 2013;21:727-734.
18. Reed L, Carroll J, Cummings A ve ark. Serum Lactate As A Screening Tool And Predictor Of Outcome In Pediatric Patients Presenting To The Emergency Department With Suspected Infect. *Pediatr Emer Care.* 2013;29:787-791.
19. Lin SG, Hou TY, Huang DH ve ark. Role Of Procalcitonin In The Diagnosis Of Severe Infection In Pediatric Patients With Fever And Neutropenia—A Systemic Review And Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:182–188.
20. Debiante L, Hachem RY, Wohoush I ve ark. The Utility Of Proadrenomedullin And Procalcitonin In Comparison To C-Reactive Protein As Predictors Of Sepsis And Bloodstream Infections In Critically Ill Patients With Cancer. *Crit Care Med* 2014;42:2500–2507.

21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC ve ark. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31:1250-1256.
22. Faix J.D. Biomarkers Of Sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36.
23. Balk R.A. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Where Did It Come From And Is It Still Relevant Today?. Virulence. 2013;5(1):1-7.
24. Kalil A. Septic Shock. <http://emedicine.medscape.com/article/168402/overview#a0156>. Erişim tarihi:16.12.2014.
25. Martin GS, Mannino DM, Eaton S ve ark. The Epidemiology Of Sepsis In The United States From 1979 Through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.
26. Bosmann M, Ward PA. The Inflammatory Response in Sepsis. Trends Immunol. 2013;34(3):129-136.
27. Backer D, Cortes D.O, Donadello K ve ark. Pathophysiology Of Microcirculatory Dysfunction And The Pathogenesis Of Septic Shock. Virulence. 2014;5:1:73-79.
28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S ve ark. Early Goal-Directed Therapy In The Treatment Of Severe Sepsis And Septic Shock. The New England Journal of Medicine. 2001;345:1368-1377.
29. Kılıçaslan I. Septik şok. Çete Y, Denizbaşı A, Çevik AA ve ark. Tintinalli Acil Tıp, Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu. 7.basım. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013:1003-1014.
30. Tang B, Eslick GD, Craig JC ve ark. Accuracy Of Procalcitonin For Sepsis Diagnosis In Critically Ill Patients: Systematic Review And Meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7:210-217.
31. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT ve ark. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited Concepts, Controversies and Contemporary Findings. Chest. 2006;130:1579-1595.
32. Peake SL, Delaney A, Bailey M ve ark. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. NEJM. 2014:1-11.
33. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A ve ark. Procalcitonin-guided Algorithm To Reduce Length Of Antibiotic Therapy In Patients With Severe Sepsis And Septic Shock. BMC Infectious Diseases. 2013;13:158:1-9.
34. Bloos F, Reinhart K. Rapid Diagnosis Of Sepsis. Virulence. 2013;5(1):1-7

35. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP ve ark. Early Lactate Clearance Is Associated With Improved Outcome In Severe Sepsis And Septic Shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–1642.
36. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D ve ark. Serum Lactate As A Predictor Of Mortality In Emergency Department Patients With Infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45:524-528.
37. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiieski DF ve ark. Serum Lactate Is Associated With Mortality In Severe Sepsis Independent Of Organ Failure And Shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670 –1677.
38. Hajjar LA, Nakamura IRE, Almeida IJP ve ark. Lactate And Base Deficit Are Predictors Of Mortality In Critically Ill Patients With Cancer. *Clinics*. 2011;66(12):2037-2042.
39. Lika AB, Kasneci AB, Refatllari E ve ark. Serum Procalcitonine Levels As An Early Diagnostic Indicator Of Sepsis. *Mat Soc Med*. 2013; 25(1):23-25.
40. Müller B, Christ-Crain M, Schuetz P. Meta-analysis Of Procalcitonin For Sepsis Detection . *Reflection And Reaction*. 2007;7:498-499.
41. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation And Cancer. *Cell*. 2010;140:883-899.
42. Porta C, Larghi P, Rimoldi M ve ark. Cellular And Molecular Pathways Linking Inflammation And Cancer. *Immunobiology*. 2009;214:761-777.
43. Colotta F, Allavena P, Sica A ve ark. Cancer-related Inflammation, The Seventh Hallmark Of Cancer: Links To Genetic Instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073–1081.
44. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P ve ark. The Systemic Inflammatory Response And Its Relationship To Pain And Other Symptoms In Advanced Cancer. *The Oncologist*. 2013;18:1050-1055.
45. Penack O, Becker C, Buchheidt D ve ark. Management Of Sepsis In Neutropenic Patients: 2014 Updated Guidelines From The Infectious Diseases Working Party Of The German Society Of Hematology And Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol*. 2014;93:1083–1095.

46. Williams MD, Braun LA, Cooper LM ve ark. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8:291-298.
47. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference On Definitions Of Infection In The Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2005;33:1538–1548.
48. Larché J, Azoulay E, Fieux F ve ark. Improved Survival Of Critically Ill Cancer Patients With Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2003;29:1688–1695.
49. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis Biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 2015;440:97–103.
50. Raoofi R, Salmani Z, Moradi F ve ark. Procalcitonin As A Marker For Early Diagnosis Of Sepsis. *American Journal of Infectious Disease*. 2014;10(1):15-20.
51. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic And Prognostic Biomarkers Of Sepsis In Critical Care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):33–40.
52. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E ve ark. Use Of Procalcitonin For Early Prediction Of Lethal Outcome Of Postoperative Sepsis. *The American Journal of Surgery*. 2007;194:35–39.
53. Hausfater P, Juillien G, Madonna B ve ark. Serum Procalcitonin Measurement As Diagnostic And Prognostic Marker In Febrile Adult Patients Presenting To The Emergency Department. *Critical Care*. 2007;11:1-9.
54. Nguyen B, Loomba M, Yang JJ ve ark. Early Lactate Clearance Is Associated With Biomarkers Of Inflammation, Coagulation Apoptosis, Organ Dysfunction And Mortality In Severe Sepsis And Septic Shock. *Journal of Inflammation*. 2010;7:6:1-11.
55. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts J.C ve ark. Etiology And Therapeutic Approach To Elevated Lactate. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(10):1127–1140.
56. Hirschhaeuser F, Sattler UGA, Mueller-Klieser W. Lactate: A Metabolic Key Player In Cancer. *Cancer Res*. 2011;71(22):6921–6925.
57. Singer A.J, Taylor M, Domingo A ve ark. Diagnostic Characteristics Of A Clinical Screening Tool In Combination With Measuring Bedside Lactate Level In Emergency Department Patients With Suspected Sepsis. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21:853–857.

58. Jimeno A, Garcí'a-Velasco A, Val O ve ark. Assessment Of Procalcitonin As A Diagnostic And Prognostic Marker In Patients With Solid Tumors And Febrile Neutropenia. *Cancer*. 2004;100:2462–2469.
59. Muller B, White JC, Nylen ES ve ark. Ubiquitous Expression Of The Calcitonin-i Gene In Multiple Tissues In Response To Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:396–404.
60. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin In Sepsis And Systemic Inflammation: A Harmful Biomarker And A Therapeutic Target. *Br J Pharmacol*. 2010;159:253–264.
61. Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B ve ark. Plasma Procalcitonin Is Associated With All-Cause And Cancer Mortality In Apparently Healthy Men: A Prospective Population-Based Study. *BMC Medicine*. 2013;11(180):1-9.
62. Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM ve ark. Pro-adrenomedullin As A Novel Biomarker For Predicting Infections And Response To Antimicrobials In Febrile Patients With Hematologic Malignancies. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(7):943–950.
63. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM ve ark. Can Procalcitonin Distinguish Infectious Fever From Tumor-Related Fever In Non-Neutropenic Cancer Patients?. *Cancer*. 2012;118:5823–5829.
64. Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL ve ark. Procalcitonin As A Biomarker For Early Sepsis In The Emergency Eepartment. *European Journal of Emergency Medicine*. 2013;0:1-6.
65. Meynaar IA, Droog W, Batstra M ve ark. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful In Differentiating Between Sepsis And SIRS Than CRP, Il-6, Or LBP. *Critical Care Research and Practice*. 2011;2011:1-6.
66. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R ve ark. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059-1066.
67. Bossink AWJ, Groeneveld ABJ, Hack CE ve ark. Prediction Of Mortality In Febrile Medica Patients How Useful Are Systemic Inflammatory Response Syndrome And Sepsis Criteria?. *Chest*. 1998;113:1533-1541.

68. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR ve ark. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Arch Dis Child. 2006;91:117–120.

