

TC  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**AĞIR SEPSİS VE SEPİK ŞOK OLGULARINDA KONVANSİYONEL TEDAVİ İLE  
BU TEDAVİYE EKLENEN İMMÜNGLOBULİN G, A VE M KOMBİNASYONUNUN  
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Yücel DEMİRCİ**

**TRABZON-2013**

TC  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AĞIR SEPSİS VE SEPİK ŞOK OLGULARINDA KONVANSİYONEL TEDAVİ İLE  
BU TEDAVİYE EKLENEN İMMÜNGLOBULİN G, A VE M KOMBİNASYONUNUN  
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Yücel DEMİRCİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hülya ULUSOY**

**TRABZON-2013**

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                      | <b>iii</b>  |
| <b>ÖNSÖZ.....</b>                            | <b>iv</b>   |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                      | <b>v</b>    |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                  | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>                  | <b>ix</b>   |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                         | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                | <b>3</b>    |
| 2.1 Tanımlar.....                            | 3           |
| 2.2 Etiyoloji.....                           | 5           |
| 2.3 Epidemiyoloji.....                       | 6           |
| 2.4 Fizyopatoloji.....                       | 7           |
| 2.5 Sepsiste spesifik organ tutulumları..... | 10          |
| 2.6 Klinik belirti ve bulgular.....          | 12          |
| 2.7 Skorlama sistemi.....                    | 12          |
| 2.8 Prognoz.....                             | 13          |
| 2.9 Tedavi.....                              | 13          |
| <b>MATERYAL METOD.....</b>                   | <b>18</b>   |
| <b>BULGULAR.....</b>                         | <b>21</b>   |
| <b>TARTIŞMA.....</b>                         | <b>36</b>   |
| <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                | <b>43</b>   |
| <b>ÖZET.....</b>                             | <b>45</b>   |
| <b>SUMMARY .....</b>                         | <b>46</b>   |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                        | <b>47</b>   |

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında desteğini hep yanımda hissettiğim, sağlık dahil her türlü konuda yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Hülya ULUSOY'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle donanımlı bir anestezi uzmanı olmam için gayret sarfeden Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın çok kıymetli öğretim üyelerine, araştırma görevliliği sürem boyunca hep yanımda olan asistan doktor arkadaşlarıma ve anestezi teknisyenlerine, beni bu güne getiren, her türlü zorluğa rağmen fedakarca gayret sarfeden pek muhterem anne ve babama, O'nu tanıdığımdan beri hayatımın manası değişen, hiç bıkmadan yanımda olan, desteğini her an hissettiğim eşime ve biricik kızıma;

Teşekkür ederim.

Dr. Yücel DEMİRCİ

**KISALTMALAR**

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>İg</b>        | : İmmunglobulin  |
| <b>İg A</b>      | : İmmunglobulin A  |
| <b>İg G</b>      | : İmmunglobulin G  |
| <b>İg M</b>      | : İmmunglobulin M  |
| <b>İg-GAM</b>    | : İmmunglobulin G, A, M kombinasyonu                         |
| <b>APACHE II</b> | : Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation |
| <b>SOFA</b>      | : Sequential Organ Failure Assessment Score                  |
| <b>CRP</b>       | : C Reaktif Protein  |
| <b>PCT</b>       | : Prokalsitonin  |
| <b>SIRS</b>      | : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu                       |
| <b>MODS</b>      | : Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu                      |
| <b>ACCP</b>      | : American College of Chest Physicians                       |
| <b>SCCM</b>      | : The Society of Critical Care Medicine                      |
| <b>YBÜ</b>       | : Yoğun Bakım Ünitesi  |
| <b>ESICM</b>     | : European Society of Intensive Care Medicine                |
| <b>ATS</b>       | : American Thoracic Society                                  |
| <b>SIS</b>       | : Surgical Infection Society                                 |
| <b>SS</b>        | : Standart Sapma   |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>ABD</b>                     | : Amerika Birleşik Devletleri            |
| <b>DM</b>                      | : Diabetes Mellitus                      |
| <b>KKY</b>                     | : Konjestif Kalp Yetmezliği              |
| <b>KBY</b>                     | : Kronik Böbrek Yetmezliği               |
| <b>ABY</b>                     | : Akut Böbrek Yetmezliği                 |
| <b>AIDS</b>                    | : Acquired İmmuno Deficiency Syndrome    |
| <b>TSST 1</b>                  | : Toksik Şok Sendromu Toksini 1          |
| <b>LPS</b>                     | : Lipopolisakkarit                       |
| <b>İL 1</b>                    | : İnterlökin 1                           |
| <b>İL 6</b>                    | : İnterlökin 6                           |
| <b>İL 8</b>                    | : İnterlökin 8                           |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | :Tümör Nekrotizan Faktör $\alpha$        |
| <b>PAF</b>                     | : Platelet Activating Factor             |
| <b>VCAM</b>                    | : Damar hücre adezyon molekülü           |
| <b>PG I2</b>                   | : Prostoglandin I2                       |
| <b>C3a</b>                     | : Kompleman 3a                           |
| <b>C5a</b>                     | : Kompleman 5a                           |
| <b>DIC</b>                     | : Disseminated Intravascular Coagulation |
| <b>GİS</b>                     | : Gastro İntesinal Sistem                |
| <b>SSS</b>                     | : Santral Sinir Sistemi                  |
| <b>NO</b>                      | : Nitrik Oksit                           |

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ADH</b>   | : Antidiüretik Hormon                     |
| <b>ARDS</b>  | : Akut Respiratuar Distress Sendromu      |
| <b>GCS</b>   | : Glaskow Koma Skoru                      |
| <b>SVB</b>   | : Santral Venöz Basınç                    |
| <b>PCWP</b>  | : Pulmoner Kapiller Wedge Basınç          |
| <b>ScvO2</b> | : Vena Cava Superior oksijen saturasyonu  |
| <b>HES</b>   | : Hidroksi etil Strach                    |
| <b>OAB</b>   | : Ortalama Arter Basıncı                  |
| <b>İViG</b>  | : İntravenöz İmmünglobulin                |
| <b>SPSS</b>  | : Statistical Package for Social Sciences |
| <b>HC</b>    | : Hidrokortizon                           |
| <b>DEX</b>   | : Dexametazon                             |

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** 1991 ACCP/SCCM Konsensüs Konferans Tanımları

**Tablo 2.** 2001 Sepsis tanımlama kılavuzu sepsis tanı kriterleri

**Tablo 3.** SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar

**Tablo 4.** Bakteriyemi etkenleri

**Tablo 5.** Sepsiste predispozan faktörler

**Tablo 6.** Virulans faktörleri

**Tablo 7.** Çalışmaya alınma kriterleri

**Tablo 8.** Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

**Tablo 9.** Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, hastalık, tedavi ve sonuç özellikleri

**Tablo 10.** Gruplar arası yoğun bakıma giriş verileri karşılaştırılması

**Tablo 11.** Takip dönemlerinde hastaların APACHE II skorları değişimi

**Tablo 12.** Takip dönemlerinde hastaların SOFA skorları değişimi

**Tablo 13.** Takip dönemlerinde hastaların pozitif SIRS kriteri sayısı ortalamaları değişimi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Randomizasyon şeması

**Şekil 2.** Takip dönemlerinde hastaların APACHE II skorları değişimi

**Şekil 3.** Takip dönemlerinde hastaların SOFA skorları değişimi

**Şekil 4 .** Takip dönemlerinde hastaların SIRS pozitifliği ortalamaları değişimi

**Şekil 5.** Takip dönemlerinde hastaların ortalama Prokalsitonin değerleri değişimi

**Şekil 6.** Takip dönemlerinde hastaların ortalama CRP değerleri değişimi

**Şekil 7.** Takip dönemlerinde hastaların ortalama Laktat seviyeleri değişimi

**Şekil 8.** Grupların GİS intoleransı açısından karşılaştırması

**Şekil 9.** Steroid almayan hastaların gruplara göre mekanik ventilasyon süresi ortalamaları karşılaştırması

## 1-GİRİŞ

Sepsis; birçok sistemi ilgilendiren, ağır sepsis (dökümente edilebilen enfeksiyona sekonder akut organ hasarının bulunması) ve septik şoka (ağır sepsise ek olarak sıvı resüsitasyonu ile düzelmeyen hipotansiyonun olması) kadar ilerleyebilen, vücudun enfeksiyona vermiş olduğu sistemik bir yanıt olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Ağır sepsis ve septik şok ciddi bir sağlık problemi olarak dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkilemekte ve bunların yaklaşık dörtte biri (veya daha fazlası) kaybedilmekte olup insidans devamlı artmaktadır (1,2). Organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sepsis olgularında mortalitenin yüksek oluşunun nedenleri arasında; daha yoğun tedavi uygulanması, daha çok immünsüpresyon yapabilen ilaçların kullanımı, intravasküler ve üriner kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin daha fazla yapılması, antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların varlığı sayılabilir (3,4).

Ağır sepsis ve septik şokta konvansiyonel tedaviye eklenen İmmunglobulin-G (IgG), İmmunglobulin-A (IgA) ve İmmunglobulin-M (IgM) kombinasyonunun (Pentaglobin®; Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany) mortalite üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (5,6).

İmmunglobulin kullanımının olası etkileri; toksin inaktivasyonunu sağlamak, serumda bakterisidal aktiviteyi artırmak, lökosit aktivasyonu sağlamak, sitokinlerin zararlı etkilerini engellemek ve kompleman sisteminin düzenlenmesi olarak özetlenebilir (7,8).

İmmunglobulinlerin standart sepsis tedavisine eklenmesinin olası yararları yanında etkinlik ve maliyet açısından değerlendirilmesi de gerekmektedir. Çalışmalar immunglobulinlerin konvansiyonel sepsis tedavisine eklenmesinin mortalite ve morbiditeye katkısını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Çalışmamızda 2006-2012 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanısıyla tedavi gören olgularda, klasik antibiyoterapiyi de içeren konvansiyonel sepsis tedavisi ile bu tedaviye eklenen IgG, IgA ve IgM kombinasyonunun (Ig-GAM) sağ kalım, hastalık şiddeti skoru (APACHE II), organ işlev bozukluğu skoru (SOFA), inflamasyonun

biyobelirteçleri (CRP, PCT), laktat seviyeleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile mekanik ventilatör ve vazopressör tedavi ihtiyacı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Sepsis; Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)'ndan, Septik Şok ve Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)'na kadar ilerleyebilen bir sürecin parçası olarak, konağın mikroorganizmaya vermiş olduğu sistemik cevap olarak tanımlanır (4,5). Sepsis tanısının konulabilmesi için SIRS kriterlerinden en az ikisinin karşılanması ve şüphelenilen veya dökümente edilebilen bir enfeksiyon kaynağının olması gerekir.

### 2.1 Tanımlar

Önceleri sepsisle ilgili klinik tabloların tanımlanmasında; bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi çeşitli terimler kullanılmaktayken, American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemiş ve bir standardizasyon sağlamayı amaçlamışlardır (9).

1991 ACCP/SCCM konsensüs konferans tanımları Tablo 1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensüs Konferans Tanımları**

|   |
|---|
| <b>İnfeksiyon:</b> Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunmasıdır ve konağın inflamatuvar cevabının olması şart değildir. Semptomatik, asemptomatik, subklinik olabilir.   |
| <b>Bakteriyemi:</b> Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.  |
| <b>Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):</b> SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. <ul style="list-style-type: none"><li>• Vücut ısısının &gt;38 °C veya &lt;36 °C olması</li><li>• Kalp atım hızının &gt;90/dk olması</li><li>• Solunum hızının &gt;20/dk veya PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mmHg olması</li><li>• Lökosit sayısının &gt;12 000/mm<sup>3</sup> veya &lt;4 000/mm<sup>3</sup> olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formunun bulunması.</li></ul> |
| <b>Sepsis</b><br>SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının enfeksiyona bağlı olarak bulunması durumudur.  |

**Tablo 1. (Devamı)**

**Ağır Sepsis:** Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon ve/veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durum değişiklikleri bulunabilir.

**Sepsise Bağlı Hipotansiyon:** Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.

**Septik Şok:** Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.

2005 yılında sekiz ülkede 14.364 yoğun bakım hastası üzerinde yapılan bir çalışmada 3034 hastada enfeksiyon saptanmış (%21.1) bu enfeksiyon ataklarının % 20'si ACCP/SCCM klasifikasyonunda bir yere konamamıştır (10).

2001 yılında uluslararası sepsis tanımlama kılavuzunu yayımlamıştır (11). Bu kılavuza göre sepsis tanı kriterleri Tablo 2.'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. 2001 sepsis tanımlama kılavuzu sepsis tanı kriterleri**

Dökümente edilebilen veya şüphelenilen enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden birkaçı;

**Genel değişiklikler;:**

- Ateş(>38,3 °C )
- Hipotermi (Santral ısı < 36 °C)
- Kalp hızı (>90/dk veya yaşa göre iki SSdan daha fazla olması)
- Takipne
- Mental durum değişiklikleri
- Gösterilebilen ödem veya pozitif sıvı balansı (>20 ml/kg/gün)
- Diyabet yokken hiperglisemi (>140 mg/dl veya 7,7 mmol/L)

**İnflamatuvar Değişiklikler**

- Lökositoz (Beyaz Küre Sayımı > 12000/mm<sup>3</sup>)
- Lökopeni (Beyaz küre sayımı < 4000/ mm<sup>3</sup>)
- Normal Beyaz Küre Sayımı ile beraber %10 dan fazla immatür band formunun periferik yaymada görülmesi
- Plazma CRP ve Prokalsitonin değerinin normal değerlere göre 2 SS den fazla artması

---

**Tablo 2. (Devamı)**  
**Hemodinamik Değişiklikler**

- Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg) olması veya SKB'nın düşmesi (Erişkin için 40 mmHg veya yaşa göre normal aralıktan en az 2 SS düşük olması)

---

**Organ Disfonksiyonu değişkenleri**

- Arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300)
  - Akut oligüri (En az 2 saat boyunca uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen idrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat olması)
  - Kreatinin artışı (>0,5 mg/dL veya 44,2µmol/L)
  - Koagülasyon anormallikleri (INR>1,5 veya aPTT>60 sn)
  - İleus (Bağırsak sesleri yokluğu)
  - Trombositopeni (Trombosit sayımı<100000/ mm<sup>3</sup>)
  - Hiperbilirubinemi (Plazma total bilirubin>4 mg/dL veya 70 µmol/L)
  - Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)
  - Azalmış kapiller dolum veya ciltte benekleme
- 

**2.2 Etiyoloji**

Sepsiste en sık etiyolojik ajan bakterilerdir (4). Nonenfeksiyöz sepsis olgularının yarısında etken gösterilememesine rağmen bu hastaların çoğunluğu antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir. Bu durum bu hastaların da enfeksiyöz nedenli sepsisle karşı karşıya olduğunu göstermektedir (12).

SIRS' a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 3.'da özetlenmişlerdir (13).

**Tablo 3. SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar**

- 
- İnfeksiyon
  - Pankreatit
  - İskemi
  - Multiple travma ve doku zedelenmesi, immünolojik doku zedelenmesi
  - Hemorajik şok
  - İnflamasyon mediyatörlerinin eksojen uygulanması
- 

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; Escherichia coli (E.coli), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae)

ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. 1960, 70 ve 80'li yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesi sonucu gram pozitif bakterilerin tedavi edilebilir oluşu nedeniyle gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (14).

Bakteriyemi etkenleri Tablo 4.'de gösterilmiştir (13).

**Tablo 4. Bakteriyemi etkenleri**

| <b>Organizma</b>             | <b>Hastane dışı (%)</b> | <b>Hastane içi (%)</b> |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| <b>Gram pozitif koklar</b>   | <b>34-37</b>            | <b>31-41</b>           |
| <b>Gram negatif basiller</b> | <b>60</b>               | <b>47-58</b>           |
| <b>Anaerob bakteriler</b>    | <b>3-10</b>             | <b>3-7</b>             |
| <b>Candida</b>               | <b>0-1</b>              | <b>2-7</b>             |

Yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken Gram negatif bakteriler olarak görülmektedir. Ayrıca son yıllarda mantarlara bağlı sepsis vakalarında da artış gözlenmektedir. Bu duruma; uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, daha fazla invaziv girişimde bulunulması, kortikosteroid kullanımı ve parenteral hiperalimentasyonun hazırlayıcı olarak etki ettiği düşünülmektedir (15).

Hastanede gelişen sepsis vakalarında genellikle birçok mikroorganizma izole edilmektedir (15).

### **2.3 Epidemiyoloji**

Sepsis, ağır sepsis, septik şok gibi klinik durumların gerçek sıklığını belirlemek bazı nedenlerden dolayı oldukça zordur.

Tanımlamada bir konsensüsün oluşmaması oluşu, hastalığın bildirimiminin zorunlu olmayışı, veri tutmanın sağlıklı şekilde yapılmaması ve klinisyenler arasındaki görüş farklılıkları bu durumun sebepleri arasında sayılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100 000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir (16).

Brun-Buisson ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirilmiştir (17).

Ülkemizde sepsis sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte Fırat Üniversitesinde yapılan bir çalışmada yoğun bakımda hastane kaynaklı sepsis oranı %17,2 olarak bulunmuş ve mortalite oranı %63 olarak kaydedilmiştir (18).

Sepsis oluşumunda ki predispozan faktörler Tablo 5.'de özetlenmiştir (14).

**Tablo 5. Sepsiste predispozan faktörler**

---

**Konağa Ait Faktörler**

- Alta yatan mortal hastalık
- Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
- Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)
- Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosupressif tedaviler)
- Geniş travma ve yanıklar
- Lokal enfeksiyonlar
- Septik abortus, lohusalık
- Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi

---

**Terapötik Faktörler**

- YBÜ'nde bakım ve /veya büyük cerrahi girişimler
  - İnvaziv damar kateteri, Hemodiyaliz
  - Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
  - Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
- 

**2.4. Fizyopatoloji**

Anatomik bariyerler, hücresel immünite, spesifik ve nonspesifik humoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu savunma mekanizmalarının; girişimsel/invaziv işlemler, yanıklar, DM, kompleman sistemi yetmezliği, maligniteler, AİDS gibi nedenlerle bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (14).

Sepsis gelişen hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:



#### 2.4.1.a. Lokal enfeksiyonun Yayılması

#### 2.4.1.b. İmmün sistem baskılanması

2.4.1.c. **Direk yayılım:** Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar gibi nedenlerle direkt dolaşıma geçmesi.

2.4.1.d. **Doğrudan bakteriyemi:** Bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak olarak saptanırken nazokomiyal sepsislerde en sık rastlanılan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir (15).

#### 2.4.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 6.'da özetlenmiştir (14).

**Tablo 6. Virülans faktörleri**

| Bakteri                     | Virülans Faktörü  |
|-----------------------------|---|
| <b>S.pneumoniae</b>         | Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit,   |
| <b>C.Substans,</b>          | M-Protein, Pnömolizin   |
| <b>Grup A streptokoklar</b> | Kapsül (Hyalüronik asit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S,   |
| <b>S.aureus</b>             | Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1 |
| <b>E.coli</b>               | Alfa-hemolizin, Endotoksin,   |
| <b>P.aeruginosa</b>         | Slimeglikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin,   |
| <b>C.histolyticum</b>       | Histolikolizin (delta-toksin)   |

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında diğer bazı bakterilerde bulunan toksinler, Gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları ve virüsler de sepsis kaskadını başlatabilme potansiyeline sahiptirler.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salınmasıdır. LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür (19).

#### **2.4.2.a. Sepsiste Endojen Mediyatörler**

Sepsis organizmada proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmaların birbirini dengelemesine göre ortaya çıkmakta veya baskılanabilmektedir.

Sepsis patogeneğinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin cevabı belli bir düzen içerisinde düzenlenir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak da sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (20,21).

Endojen mediyatörlerin çoğu damarlar üzerine etki etmekte ve vazodilatasyon sonucu kan basıncında düşme ve dolayısıyla şok tablosu oluşmaktadır (22).

Mevcut mediyatörler içerisinde anahtar rol oynayan mediyatörün TNF olduğu düşünülmekte ve diğer mediyatörlerin salınımını tetiklediği düşünülmektedir. TNF hem Gram (+), hem de Gram (-) sepsiste plazma seviyesi artan bir mediyatördür. Gram (-) sepsiste TNF salınımını endotoksinlerin tetiklediği belirtilirken Gram (+) sepsiste sebep tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda diğer mediyatörlerinde TNF salınımını arttırabildiğini göstermiştir (4). TNF  $\alpha$  ( Tumor Nekrotizan Faktör  $\alpha$  ) miyokard depresyonu yapmakta, PAF ( Trombosit Aktive Edici Faktör ) ise negatif inotropik etki ile sepsisteki hipotansiyona katkıda bulunmaktadır. Lökotrien C4, D4, E4, koroner ve

miyokard kan akımını azlatmakta ve IL-2 ( İnterlökin-2 ) kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (12).

Gram (+) sepsilerde temel patofizyoloji tam olarak tanımlanamamış olmasına rağmen S.Aureus'a ait olan Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) temel eksojen mediyatördür. Bazı virulan streptokok türlerinde de benzer toksinler tanımlanmıştır(4).

#### **2.4.2.b. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu**

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Sonuçta PMNL'lerin damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır (19).

#### **2.4.2.c. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu**

Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan mikrotrombüsler, periferik kan damarlarını tıkayarak dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)gelişebilmektedir. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde % 77, gelişmeyenlerde % 32 olarak bildirilmektedir (14).

### **2.5. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları**

Sepsis en fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastrointestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

#### **2.5.1. Dolaşım Sistemi**

İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörlerden endotelial hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (23,24). Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklenmektedir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir. Başlangıçta santral dolaşımdaki zafiyet kardiyak output artırılarak

kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Sepsisle beraber bölgesel dolaşımda da yaşamsal organların perfüzyonunu sağlamak üzere redistribüsyonu baskılanmaktadır (25,26).

Sepsiste vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormonun (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum doku zedelenmesinin temel sebebidir.

### **2.5.2. Akciğerler**

Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır (27,28). Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir.

ARDS'nin son aşaması fibrozis aşamasıdır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir (29,30).

### **2.5.3. Gastrointestinal Sistem**

Sepsisteki tipik sirkülatuar bozukluklar, bağırsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir ve septik yanıt daha da hızlanmaktadır (27,31).

### **2.5.4. Karaciğer**

Karaciğer toplam kardiyak debinin %25 ini alması nedeniyle ciddi hipotansiyondan etkilenebilmekte ve karaciğer disfonksiyonu oluşabilmektedir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak bağırsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır.

Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıtı oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir (27,28). Sepsisteki karaciğer hasarı doku perfüzyonundaki bozulmanın yanında sitokinlere, endotoksinlerin direk hasarına ve inflamasyona bağlı olduğu da düşünülmektedir (32,33).

### **2.5.5. Böbrekler**

Sepsiste özellikle akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişebilmektedir (27,28). Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır.

### 2.5.6. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir (29,30). Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

### 2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Sepsis; ateş, taşikardi ve taşipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir (4).

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması zor olmaktadır. Ateş/hipotermi, nedeni açıklanamayan taşikardi, takipne ve şok, periferik vazodilatasyon belirtileri, mental durum değişiklikleri gibi klinik durumlar sepsis düşündürmelidir, olası enfeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedaviye bir an önce başlanmalıdır.

Sepsis tanısında özellikle son yıllarda inflamasyon belirteçleriyle beraber prokalsitonin düzeyleride bakılmaktadır. Prokalsitonin kan düzeyleri tedavideki gelişmeye daha çabuk yanıt vermesi nedeniyle CRP'den daha çok tercih edilen bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

Sepsis düşünülen hastalarda fizik muayene dikkatle yapılmalı ve enfeksiyon odağı bulunmaya çalışılmalıdır.

### 2.7. Skorlama Sistemi

Yoğun bakım hastalarında ve özellikle sepsis tanılı hastalarda, hastalığın ciddiyetini değerlendirmek, tedavinin etkinliğini belirlemek, prognoz ve olası mortaliteyi tahmin etmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. "Acute Physiologic Assessment and ChronicHealth Evaluation" (APACHE) adı verilen akut fizyolojik ve kronik sağlık skoru sepsiste sık olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta Akut Fizyoloji Skoru (APS) ile birlikte hastanın kronik sağlık durumu dikkate alınmıştır. Bu değerlendirme APACHE I olarak bilinmektedir. Daha sonra kullanıma giren APACHE II skorlamasında hesaplama sistemi biraz değiştirilmiştir. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hospitalizasyonu izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skor hesaplamaya alınmıştır (3).

Bunlara, Glasgow koma skorunun (GCS) beklenen en yüksek değeri olan 15'ten hastanın GCS'unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir ve toplam APACHE II skoru elde edilir.

Teorik olarak mümkün olan en yüksek APACHE II skoru; 71 dir. APACHE II toplam skorunun mortalite ile paralellik gösterdiği bildirilmektedir. APACHE II skoru 10

olan olgularda mortalitenin % 10 düzeylerinde olduğu, skor 40 düzeylerine çıkınca mortalitenin de % 90'a yükseldiği bildirilmektedir (3).

Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi-1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score) Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda da geçerliliği belirlendiğinden, "ardışık organ yetmezliği değerlendirme" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir . Skor önceki 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru  $\geq 3$  olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır

## **2.8. Prognoz**

Sepsis tanı ve tedavisinde ilerlemelere karşın mortalite hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı % 20-80 arasında bildirilmektedir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde % 45-50, Gram pozitif sepsislerde % 20-30, anaerop sepsislerde ise % 15-30 ölüm oranı bildirilmektedir (14). Şok, DIC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı % 70-90 arasında değişmektedir. Etkenlere göre de ölüm oranı farklılık gösterir.

Sepsis varlığında hastanın altta yatan hastalığın olması, yaşı, tedavinin erken ya da geç başlanmış oluşu, enfeksiyon kaynağı ve mikrobial yük, enfeksiyonun geliştiği yer (nazokomial), hastanın yattığı servisin şartları, uygun antibiyotik seçimi gibi faktörler prognozu etkileyen faktörler olarak öne çıkmaktadırlar.

## **2.9. Tedavi**

2008 yılında ağır sepsis ve septik şokta sağ kalımı artırmak ve pratik olarak hasta başında uygulanabilecek tedavi rehberi geliştirmek amacıyla sepsiste sağ kalım kampanyası adı altında ağır sepsis ve septik şok tedavi rehberi yayınlanmıştır. 2012 yılı içinde de ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzu yayınlanmıştır. Sepsis tedavisinde her iki kılavuzda benzer tedavi yaklaşımları olmakla beraber yeni kılavuzda sepsisin erken tanınması ve tedavinin bir an önce başlanması gerekliliği ön plana çıkarılmaktadır (34).

Standart sepsis tedavisi; antibiyotik kullanımı enfeksiyon odağının uzaklaştırılması ve gerektiğinde buna ek olarak vazoaaktif ajan kullanımı, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz

veya hemofiltrasyon, transfüzyon gibi çok yönlü yaklaşımları içeren destek tedavisinden oluşmaktadır.

### **2.9.1. Antibiyoterapi**

Olası enfeksiyon odağına yönelik, mümkün olduğunca geniş spektrumlu antibiyotik, parenteral olarak ve olabildiğince erkenden başlanmalıdır (34). Antibiyoterapinin başarısını artıran bir diğer neden de enfeksiyon için predispozan faktörlerin (enfektif kateter, yabancı cisim, abse) ortadan kaldırılmasıdır.

Erken başlanan antibiyoterapinin sağ kalımı artırdığı yönünde birçok çalışma mevcuttur. Antibiyoterapinin sepsiste ve septik şokta ilk 1 saatte ve intravenöz olarak başlanması gerektiği 2012 sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda sırasıyla 1B ve 1C düzeyinde hedef olarak tavsiye edilmiştir (34).

Bir çalışmada hastaneye kabul edilen sepsis olgularında antibiyoterapiye başlamada gecikilen her saat için mortalitede % 9 artma olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada çalışmacılar septik şok olgularında mortaliteyi predikte eden tek faktörün antibiyoterapiye başlamada gecikme olduğunu belirtmektedirler (35-36). Uygun antibiyotik seçimi belkide tedavinin en önemli aşamasını oluşturmaktadır (37).

Başlangıçta ampirik antibiyotik seçimi etki spektrumunun geniş tutulabilmesi amacıyla kombinasyonlar şeklinde olmalıdır. Seçilen kombinasyon genellikle Gram (+) ve Gram (-) leri içine alan spektruma sahip olmalı gerekirse antifungaller de kombinasyona eklenmelidir (34).

Tedavi süresi etkene ve alınan klinik yanıtı bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle 7-14 gündür. Genel bir kural olarak hastanın ateşi düştükten veya laboratuvar değerleri normale döndükten sonra 3 gün daha antibiyoterapiye devam edilmelidir. İstisna olarak febril nötropenik hastalarda en az 14 gün, S.aureus sepsisinde ise en az 21 gün tedavi sürdürülmelidir.

### **2.9.2. Destekleyici Tedavi**

#### **2.9.2.a. Sıvı Tedavisi**

Sepsis ve septik şokta destek tedavisi de antibiyoterapi gibi tedavinin vazgeçilmezleri arasındadır.

Burada en önemli nokta hipovoleminin düzeltilmesi olup uygun monitörizasyon (SVB, PCWP) altında yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır.

Sepsiste ilk 6 saat boyunca doku hipoperfüzyonundan (hipotansiyon veya kan laktat seviyesinin >4 mmol/L olması) korunmak için sıvı resüsitasyonu hedefleri kılavuzda şu şekilde tanımlanmıştır (Grade 1C) (34):

- 1- SVB: 8-12 mmHg
- 2- OAB  $\geq$  65 mmHg
- 3- İdrar çıkışı  $\geq$ 0.5 mL/kg/h
- 4- Vena Cava Superior oksijen saturasyonu (ScvO<sub>2</sub>): %70 veya Mixt venöz Oksijen Saturasyonu (SvO<sub>2</sub>): %65 olması.

İlk 6 saatte erken sıvı resüsitasyonu ile doku hipoperfüzyonunun azaltılmasının acil yoğun bakım hastalarında 28 günlük mortalitede %15,9 mutlak azalma ile sonuçlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (38).

Sepsiste sıvı tercihi konusunda net bir bilgi yoktur. Kristalloid ve kolloidlerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (39). 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda bu konudaki akış şu şekilde verilmektedir; “ilk resüsitasyon için Kristalloid kullanılmalıdır” (Grade 1B).

Hipotansiyondan korunmak ve tedavi edebilmek için gerekirse vazoaktif ajanlar kullanılabilir. Vazopressör kullanımında hedef Ortalama Arter Basıncı (OAB) değeri 65 mmHg'nin üzeri olmalıdır. 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi klavuzunda vazopressör kullanım ilkelerine göre, ilk tercih olarak norepinefrin kullanımı önerilmiştir (Grade 1B).

### **2.9.2.b. Mekanik Ventilasyon**

Septik şokta oksijenizasyonun konvansiyonel tedaviyle yeterince sağlanamadığı hastalarda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Ağır sepsiste ARDS gelişme insidansı yüksektir. Bu olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak tanımlanan yaklaşım altında ventilatör destek uygulanmalıdır. Düşük tidal volümlü (0.6 ml/kg) ve plato basıncının düşük tutulduğu (<30 cmH<sub>2</sub>O) ventilasyon stratejisinin, yüksek tidal volümlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (40).

### **2.9.2.c. Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri**

Yogun bakımda sepsis tanısı altındaki olgularda ABY'nin tabloya eklenmesi ile mortalite % 53-73 gibi yüksek seviyelere çıkmaktadır (41,42).

Bu olgularda renal replasman tedavi gereksinimi % 58-70 arasındadır (35,43)



### **2.9.2.d. Kortikosteroid Tedavisi**

Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar vardır (44,45). Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tedavisinde rutin kortikosteroid tedavisi önerilmemekle birlikte yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopressör tedavisine rağmen hedef OAB değerlerine ulaşamadığı durumlarda intravenöz hidrokortizon günde tek doz halinde 200 mg olarak verilebilmektedir (Grade 2C)(34).

### **2.9.2.e. Stres Ülseri ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi**

Koagülasyon bozukluğu, trombositopeni, GIS hipoperfüzyonu varlığı ve uzun süre mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi nedeniyle, sepsis tedavisi altındaki olgular stres ülseri gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu tür olgularda profilaktik tedavi uygulanmalıdır (Grade 1B). Profilaksi amacıyla H2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Risk faktörleri olmayan hastaların profilaksi almalarına gerek yoktur(Grade 2B) (34).

Tüm ağır sepsis, septik şok hastalarına derin ven trombozunu önleyici tedavi olarak heparin (Grade 2C) veya düşük molekül ağırlıklı heparin(Grade 1B) verilmesi önerilmektedir (34)

### **2.9.2.f. Glisemi Regülasyonu ve Beslenme**

Son çalışmalarda sepiste insülin başlama için sınır kan şekeri değerinin 180 mg/dL olması gerektiği bildirilmiştir. Hedef kan şekeri aralığının ise 110-180 mg/dL olması gerektiği ifade edilmektedir(Grade 1A) (34).

Beslenme için enteral yol tercih edilmelidir. Ağır sepsis/Septik şok tanısından sonra ilk 48 saat içerisinde beslenmeye başlanmalıdır. İlk hafta kalori ihtiyacının tamamı yerine düşük kalorili beslenme tavsiye edilmektedir (Grade 2C)(34).

### **2.9.3 Diğer Yeni Tedavi Yaklaşımları**

Yeni tedavi yaklaşımlarında; sepsisin ilerleyişini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla kullanılan, mikrobiyal toksinleri hedef alan, inflamatuvar kaskadı etkileyen, koagülasyonu düzenleyen, konak savunmasını güçlendiren ajanlar yer almaktadır (4). Bu yeni yaklaşımlar Monoklonal Antiendotoksin Antikor, Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, Glukokortikoid Dışı Antiinflamatuvar Ajanlar gibi klinik kullanıma giremeyen veya ileri çalışmalarla desteklenmesi gereken tedavi yaklaşımlarını ve Aktive Protein C Tedavisi gibi klinik kullanımından vazgeçilen uygulamaları içermektedir. Bir diğer tedavi yaklaşımı ise İmmünglobulinlerin kullanımınıdır.

### 2.9.3.a. İmmünglobulin Tedavisi

Konak savunmasının güçlendirilmesi amacıyla klinik kullanıma girmişlerdir. İlk olarak % 95 oranında IgG içeren IVIG (İntravenöz immünglobulin) preparatlar humoral immün yetmezlikli olgularda kullanılmıştır.

IVIG tedavisinin etki mekanizmaları hakkında çeşitli açıklamalar yapılmaktadır:

- Immünglobulinin sabit Fc parçası ile Fc reseptörlerinin etkileşimi sonucu oluşan kompleman aktivasyonu immün komplekslerin temizlenmesini sağlamaktadır.
- IgG'nin değişken bölgesi otoantikörlerin aktivitesini modüle etmekte ve idiotipik ağ interaksiyonu yoluyla immün regülasyon sağlamaktadır.
- IgG'nin antikor özelliği çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı etkilidir veya sitokin ve hücre yüzey reseptörleri gibi diğer antijen elemanları ile etkileşir.

İmmünglobulin kullanımında IgG, IgA ve IgM kombinasyonu (İg-GAM) Pentaglobin adıyla klinik kullanıma girmiştir (Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany). Pentaglobin® % 5 immünglobulin preparatı olup binlerce donörden elde edilen havuzdan üretilir. Pentaglobin® % 5 immünglobulin preparatı olup binlerce donörden elde edilen havuzdan üretilir.

Pentaglobin®, kullanıma hazır insan immünglobulin preparatıdır. 50 mg/ml konsantrasyonda, intravenöz kullanıma uygundur. Esas olarak IgG (%76), yüksek konsantrasyonda IgA (%12) ve IgM (%12) içermektedir. İmmünglobulin subgrupları IgG1 %62, IgG2 %25,8, IgG3 %4, IgG4 %7,6 oranında bulunmaktadır. % 5'lik solüsyonu, pH 6.8'de isoonkotiktir. % 2,5 glukoz ve 78 mmol/L sodyum klorid içermektedir. Pentaglobin®, hiçbir katkı maddesi, stabilizan veya prezervatif içermemektedir. Üretiminde, protein bölümü beta-propiolakton ile modifiye edilmekte olup iyi bir intravenöz tolerans sağlanmakta ve immünglobulinlerin biyolojik fonksiyonu sağlam kalmaktadır (22).

Daha önceleri İg-GAM kombinasyonunun sepsis, ağır sepsis ve septik şokta kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda mortaliteyi azalttığı belirtilmekteydi(46,47,48) fakat aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur (49,50). 2012 sepsis kılavuzunda çeşitli çalışmalarda yararının gösterilememiş olmasına dayanarak ağır sepsis ve septik şok tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir (Grade 2B) (34).

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak tasarlandı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların uluslararası rehberler doğrultusundaki tedavilerine ek olarak konvansiyonel tedaviye immünterapi ile destek de verilebilmektedir. Bu immün destek; IgG, IgM ve IgA içeren poliklonal imunglobulin (Pentaglobin®; Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany) ile, 12 saatte bir, 3 gün, 5 ml/kg/gün dozda infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.

Bu tedavinin etki ve sonuçlarını ortaya koymak amacıyla retrospektif olarak 2006-2012 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olup ağır sepsis / septik şok tanısı almış olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Konvansiyonel ağır sepsis ve septik şok tedavisi yapılan hastalar ile konvansiyonel tedavinin yanı sıra İg M ile zenginleştirilmiş imunglobulin (İg-GAM) tedavisi alan hastaların verilerinin değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlandı.

Olguların hastane ve yoğunbakım arşivindeki kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri Tablo 7. ve Tablo 8.' de gösterildiği şekilde belirlendi.

#### **Tablo 7. Çalışmaya alınma kriterleri**

---

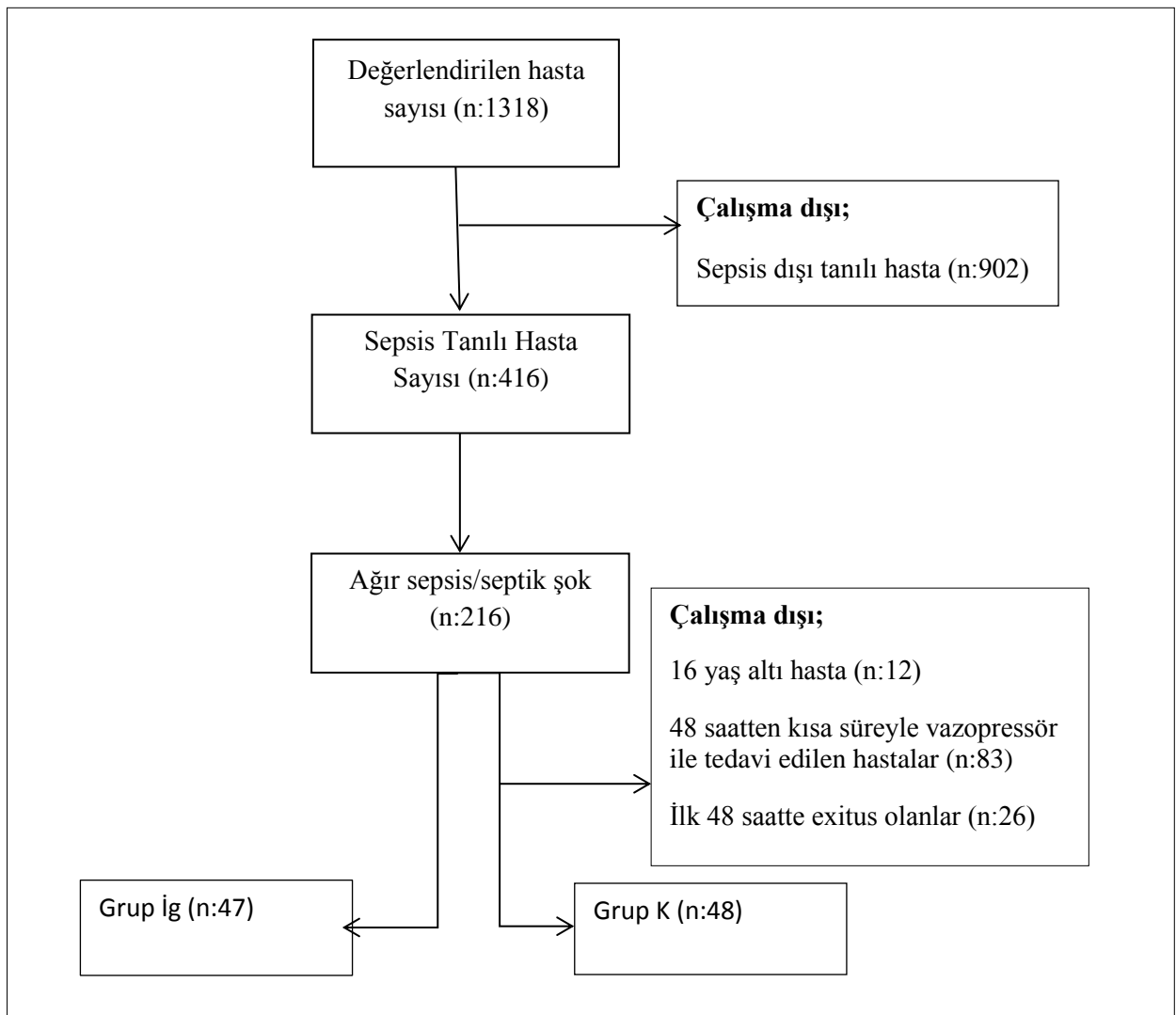
|   |  |
|---|--|
| * | En az bir organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sepsis olgular (Ağır sepsis) |
| * | Septik şok tanısı almış olmak  |
| * | Septik şok nedeniyle sıvı ve vazopressör tedavisi almış olmak              |
| * | Tedaviye rağmen hipotansiyonun 1 saatten uzun sürmüş olması                |

---

**Tablo 8. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri**

|   |  |
|---|--|
| * | Yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde 16 yaşında veya daha küçük olmak |
| * | 48 saatten kısa süre vazopressör desteğine ihtiyaç duymuş olmak          |
| * | Ağır sepsis/septik şok tanısından sonra ilk 48 saatte ölmüş olmak        |

İncelenen olgular arasında bu özellikleri içeren ağır sepsis/septik şok tanısı almış 95 olgu çalışmaya dahil edildi. Randomizasyon şeması Şekil 1.'de gösterildi.

**Şekil 1. Randomizasyon şeması**

Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, ilk yatış anındaki hemodinamik ve laboratuvar değerleri, YBÜ’nde toplam kaldıkları süre, mekanik ventilatörde toplam kaldıkları süre, YBÜ mortalitesi, 28nci gün mortalitesi ve septik şok varlığı, septik şoktan çıkma durumu, ilk antibiyotik başlanma kriteri, kültür sonucu (ampirik, kültür), sepsise bağlı ek organ hasarı gelişip gelişmediği, hastanın ek destek tedavisi alıp almadığı, ilk yatış günü ve ağır sepsis/septik şok tanısı aldıktan sonraki 10 gün boyunca APACHE II, SOFA skorları, septik şok şiddeti, santral venöz basınç (SVB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri, Prokalsitonin, C Reaktif Protein (CRP), Laktat seviyeleri, inotropik destek alıp almadığı, almışsa günlük ortalama dozu kayıt altına alındı.

Hastalar immunglobulin M ile zenginleştirilmiş poliklonal immunglobulin destek tedavisi alanlar (Grup İg) ve almayanlar (Grup K) olmak üzere iki grup olarak incelendi.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) for Windows Release 13.0.1 paket programı kullanıldı (Lisans No:9069727).

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student-T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Witney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırmasında Ki kare testi uygulandı. Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında Varyans Analizi (Post hoc olarak Paired testi) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, sayımla elde edilen veriler yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

### A. Demografik özellikler

Çalışma koşullarını sağlayan toplam 95 hastanın verileri incelendi. Bunların 48'i (Grup K) immunglobulin tedavisi almayan, 47'si ise (Grup İg) İg-GAM tedavisi alan hastalardan oluştu. Olguların 34'ü kadın, 61'i erkekti. Grup K (n=48), Grup Ig (n=47) olguların demografik verileri Tablo 9. da gösterildi.

**Tablo 9. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, hastalık, tedavi ve sonuç özellikleri**

|  | Grup K (n:48)  | Grup İg (n:47) | P değeri      |
|--|----------------|----------------|---------------|
| Yaş (yıl±SS)                             | 54,98 ± 19,42  | 47,68 ± 17,38  | 0,057         |
| Cinsiyet (E/K)                           | 27/21          | 34/13          | 0,155         |
| Yatış nedeni(medikal/cerrahi)            | 28/20          | 19/28          | 0,124         |
| Ek Hastalık sayısı* (a/b/c)              | 21/15/12       | 33/7/7         | <b>0,032*</b> |
| İlk res. Tedavisi alma oranı             | 11/48 (% 22,9) | 16/47 (%34)    | 0,33          |
| İlk antibiyotiğin ampirik başlanma oranı | 39/48 (%81,3)  | 39/47 (%83)    | 1             |
| Septik Şok varlığı oranı                 | 42/48 (% 89,4) | 37/47( %78)    | 0,26          |
| Septik şok süresi (gün ± SS)             | 4.12 ± 3.219   | 4± 2.579       | 0.692         |
| Mekanik ventilasyon süresi (gün ± SS)    | 43± 52.429     | 31.69 ± 28.299 | 0.707         |
| Yoğun bakım yatışı (gün ± SS)            | 46.26± 51.388  | 34.52 ± 28.178 | 0.902         |
| Yoğun bakım mortalitesi ( yok/ var)      | 31/48 (%64,5)  | 25/47 (%53)    | 0.358         |
| 28.gün mortalitesi(yok/ var)             | 23/48 (% 47,9) | 13/47 (% 28,3) | 0.081         |
| Steroid tedavisi (yok/var)               | 26/22          | 19/28          | 0.256         |
| Steroid tipi(HC/DEX)                     | 17/5           | 24/4           | 0,48          |

**Ek hastalık sayısı:** a: yok, b: bir ek sistemik hastalık c: 2 ve 2 den fazla sayıda ek hastalık varlığı **HC:** Hidrokortizon, **DEX:** Deksametazon

**P<0,05:**Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık

Grupların demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları, cinsiyetleri, yoğun bakıma yatış nedenleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hastaların yatış sırasında mevcut patolojinin yanında ek sistemik hastalıklarının varlığı, bir ve birden fazla ek sistemik hastalığa sahip olmaları açısından karşılaştırıldıklarında Grup İg'de daha az ek sistemik hastalık olduğu görüldü ( $p:0,032$ ).

İlk resüsitasyon tedavisi alıp almamaları ve sepsis varlığı fark edildiğinde ilk başlanan antibiyotiğin ampirik olup olmaması açısından değerlendirilen gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Septik şok varlığı oranlarına ve septik şok sürelerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve yoğun bakımda kalış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Hastaların yoğun bakım mortalite oranı ve 28nci gün mortalitesi dağılımı açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Gruplar; septik şok tedavisinde steroid alıp almamaları ve almışlarsa bu steroidin deksametazon veya hidrokortizon oluşuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

### **B. İlk yatış günü verileri**

Hastaların yoğun bakıma ilk yatışı anındaki değerleri kaydedildi.

İlk yatış günü değerleri arasında gruplar arası değişim Tablo 10.'da gösterildi.

Tablo 10. Gruplar arası yoğun bakıma giriş verileri karşılaştırılması

| Yoğun Bakıma Giriş Verileri                  | Grup K(n:48)     | Grup P (n:47)    | p değeri |
|--|------------------|------------------|----------|
| APACHE II (Ort ± SS)                         | 20,73±7,87       | 18,02±5,566      | 0,056    |
| SOFA (Ort ± SS)                              | 7,10±3,27        | 7,49±3,712       | 0,59     |
| SIRS (≥2), n(%)                              | 15/48 (%31,3)    | 18/47 (%38,3)    | 0,61     |
| Birden fazla organ disfonksiyonu n(%)        | 41 / 48 (% 85,4) | 43 / 47 (% 91,4) | 0,49     |
| Septik Şok Şiddeti (Hafif/ Ağır) (n)         | 6/11             | 6/12             | 0,57     |
| Prokalsitonin (Ort ± SS)                     | 9,77 ± 14,19     | 22,55 ± 35,78    | 0,32     |
| CRP (Ort ± SS)                               | 13,34 ± 11,78    | 13,83 ± 9,45     | 0,84     |
| Laktat değeri (AKG) (Ort ± SS)               | 1,76 ± 1,94      | 1,64 ± 1,06      | 0,29     |
| SVB kategorisi (mmHg)(n)                     |                  |                  |          |
| SVB: <8                                      | 17               | 16               |          |
| SVB: 8-12                                    | 23               | 29               | 0,15     |
| SVB: >12                                     | 8                | 2                |          |
| OAB (mmHg) (Ort ± SS)                        | 72,83 ± 19,27    | 75,83 ± 16,41    | 0,24     |
| Kalp Hızı (Ort ± SS)                         | 96,77 ± 25,3     | 95,62 ± 20,54    | 0,39     |
| Dopamin dozu (µg/kg/dk) (Ort ± SS)           | 14,29 ± 19,58    | 10,84 ± 5,86     | 0,85     |
| Norepinefrin dozu (µg/kg/dk) (Ort ± SS)      | 8,75 ± 6,27      | 9,25 ± 8,63      | 0,73     |
| Adrenalin dozu (µg/kg/dk) (Ort ± SS)         | 5,25 ± 0,95      | 13 ± 9,89        | 0,46     |
| Vazopressör İhtiyacı (2 li) (%)              | 13/48 (% 27)     | 7/47 (% 14,8)    | 0,23     |
| Vazopressörİhtiyacı (3 lü) (%)               | 4/48 (% 8,3)     | 2/47 (%4,5)      | 0,68     |
| PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (Ort ± SS) | 238,1±122,24     | 229,89±107,11    | 0,72     |

APACHE II: Acute Physiologic Assesment and Chronic Healt Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Asssesment Score, SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, CRP: C Reaktif Protein, AKG: Arter Kan Gazı analizi ile ölçülen, SVB: Santral Venöz Basınç, OAB: Ortalama Arter Basıncı.

P<0,05: Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık



İlk gün değerleri karşılaştırılmasında;

Hastaların APACHE II skorları ve SOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Yatış anında 2 den fazla sayıda SIRS kriterinin (+) olması ve disfonksiyonlu organ-sistem sayısının birden fazla oluşu açısından karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Yatış anında septik şoklu olan hastaların, septik şok şiddetlerinin karşılaştırılmasında hafif septik şok ve ağır septik şok oranları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Arter kan gazından ölçölen laktat seviyeleri açısından değerlendirilen hastalarda gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Yatış anındaki santral venöz basınç kategorisi, ortalama arter basıncı ve kalp hızı açısından karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Vazopressör ihtiyaı, 2 li veya 3 lü vazopressör ihtiyaı açısından değerlendirmede gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Hastaların yatış anındaki hipoksi skorları ( $PO_2/FiO_2$ ) açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### C. Günlük takipler

Grupların ağır sepsis/septik şok tanısından sonra ki 10 gün boyunca takiplerinde APACHE II skorlarının değişimi Tablo 11.' de gösterildi.

**Tablo 11. Takip dönemlerinde hastaların APACHE II skorları değişimi**

| GÜN                | Grup K         | Grup İg        | p değeri      |
|--------------------|----------------|----------------|---------------|
| 1. gün (Ort ± SS)  | 20,67 ± 7,191  | 18,02 ± 6,364  | 0,061         |
| 2. gün (Ort ± SS)  | 20,67 ± 6,32   | 17,7 ± 6,63    | <b>0,028*</b> |
| 3. gün (Ort ± SS)  | 20,73 ± 6,57   | 17,34 ± 6,54   | <b>0,014*</b> |
| 4. gün (Ort ± SS)  | 19,4 ± 5,48    | 16,63 ± 6,29   | <b>0,028*</b> |
| 5. gün (Ort ± SS)  | 18,93 ± 5,55   | 16,39 ± 6,74 § | 0,058         |
| 6. gün (Ort ± SS)  | 18,79 ± 5,33   | 15,98 ± 6,44   | <b>0,034*</b> |
| 7. gün (Ort ± SS)  | 17,68 ± 5,90 # | 16,32 ± 6,39   | 0,336         |
| 8. gün (Ort ± SS)  | 17,14 ± 5,39 # | 15,83 ± 5,86 § | 0,331         |
| 9. gün (Ort ± SS)  | 16,67 ± 5,29 # | 15,44 ± 5,81 § | 0,359         |
| 10. gün (Ort ± SS) | 17,69 ± 6,05 # | 15,67 ± 5,57 § | 0,157         |

\*: Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

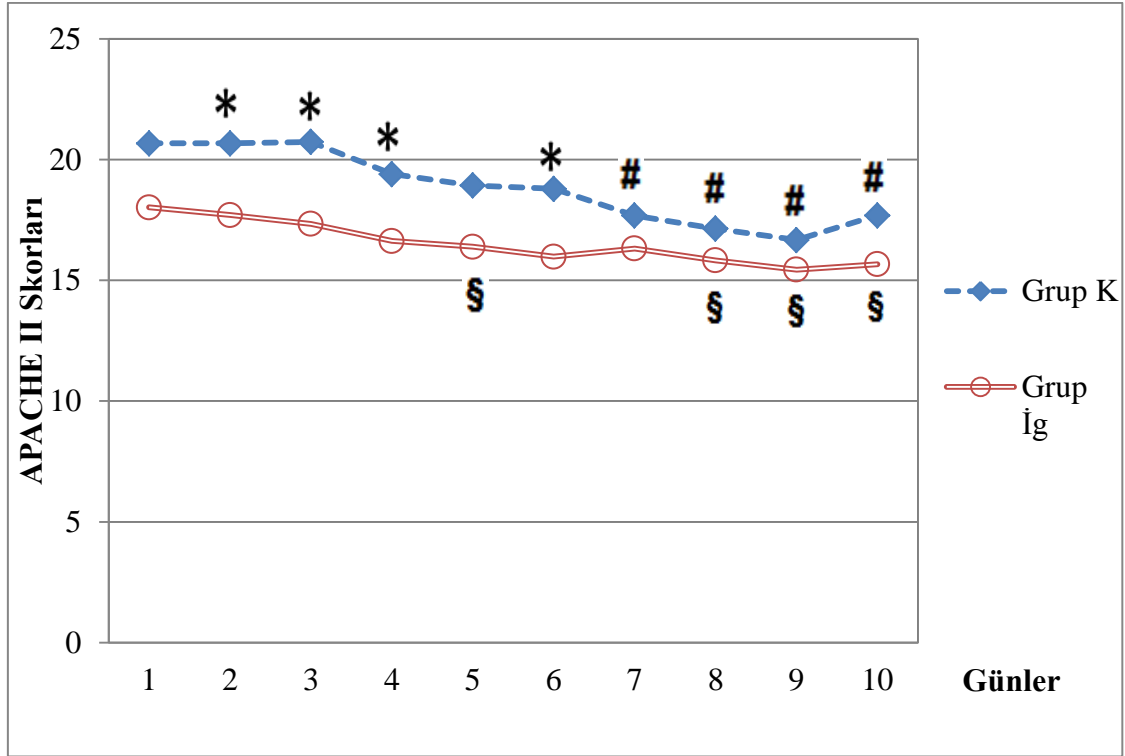
§: İg grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

#: Kontrol grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

Gruplar APACHE II skorları açısından değerlendirildiğinde ağır sepsis/septik şok tanısı aldıktan sonraki 10 günlük takip döneminde; 2 nci, 3üncü, 4üncü ve 6ncı günlerde Grup İg de anlamlı olarak düşük APACHE II skorları tespit edildi ( $p<0,05$ ). Diğer günlerde anlamlı farklılık tespit edilmedi. APACHE II skorları değişimi Şekil 2. de gösterildi.

Hastaların APACHE II skorlarındaki değişimin grup içi karşılaştırılmasında; ağır sepsis/septik şok tanısının ilk gününde hesaplanan APACHE II skoruyla karşılaştırıldığında Grup İg'de tedavinin 5nci, 8nci, 9ncü ve 10ncü günlerinde anlamlı düşük skorlar tespit edildi ( $p<0,05$ ). Tedavinin diğer günlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grup K' da ise tedavinin 7nci, 8nci, 9ncü ve 10ncü günlerinde ilk güne göre anlamlı ölçüde düşük APACHE II skorları bulundu ( $p<0,05$ ). Takip dönemindeki diğer günlerde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ )

Şekil 2. Takip dönemlerinde hastaların APACHE II skorları değişimi



\*: Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık  $P < 0,05$

§: İg grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık  $P < 0,05$

#: Kontrol grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık  $P < 0,05$

Hastalar SOFA skorları açısından değerlendirildiğinde ağır sepsis/septik şok tanısı aldıktan sonraki 10 günlük takiplerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). SOFA skoru değişimi Şekil 3. ve Tablo 12. de gösterildi.

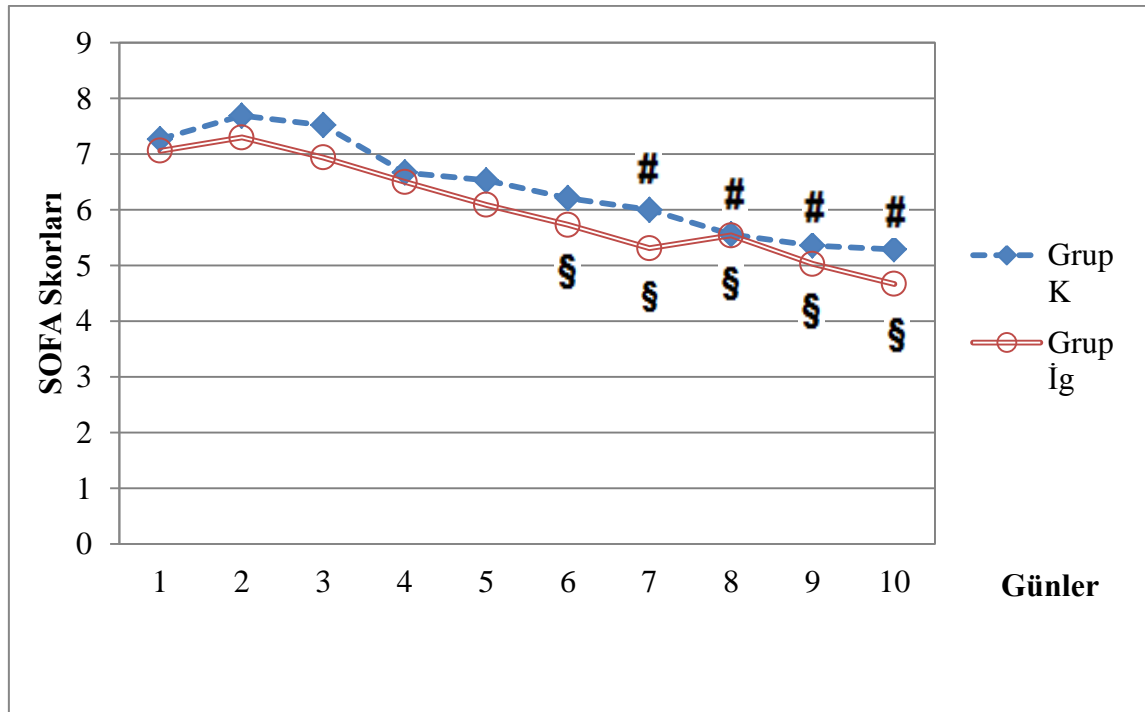
Tablo 12. Takip dönemlerinde hastaların SOFA skorları değişimi

| GÜN                | Grup K        | Grup İg                  | p değeri |
|--------------------|---------------|--------------------------|----------|
| 1. gün (Ort ± SS)  | 7,27 ± 3,02   | 7,06 ± 3,7               | 0,76     |
| 2. gün (Ort ± SS)  | 7,69 ± 3,08   | 7,3 ± 3,59               | 0,57     |
| 3. gün (Ort ± SS)  | 7,52 ± 3,26   | 6,94 ± 3,73              | 0,41     |
| 4. gün (Ort ± SS)  | 6,67 ± 2,78   | 6,3 ± 3,38               | 0,79     |
| 5. gün (Ort ± SS)  | 6,53 ± 2,99   | 6,09 ± 3,42              | 0,52     |
| 6. gün (Ort ± SS)  | 6,21 ± 2,84   | 5,73 ± 3,21 <sup>§</sup> | 0,46     |
| 7. gün (Ort ± SS)  | 6,00 ± 2,93 # | 5,34 ± 3,23 <sup>§</sup> | 0,35     |
| 8. gün (Ort ± SS)  | 5,56 ± 2,98 # | 5,54 ± 3,24 <sup>§</sup> | 0,98     |
| 9. gün (Ort ± SS)  | 5,36 ± 3,15 # | 5,03 ± 2,58 <sup>§</sup> | 0,63     |
| 10. gün (Ort ± SS) | 5,29 ± 3,74 # | 4,67 ± 2,23 <sup>§</sup> | 0,37     |

§: İg grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

#: Kontrol grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

Şekil 3. Takip dönemlerinde hastaların SOFA skorları değişimi



§: İg grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

#: Kontrol grubu grup içi ilk güne göre istatistiki olarak anlamlı farklılık **P<0,05**

Hastaların SOFA skorlarındaki değişimin grup içi karşılaştırılmasında; ağır sepsis/septik şok tanısının ilk gününde hesaplanan SOFA skoruyla karşılaştırıldığında Grup İg'de tedavinin 6ncı, 7nci, 8nci, 9ncu ve 10ncu günlerinde anlamlı düşük skorlar tespit edildi ( $p<0,05$ ). Tedavinin diğer günlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grup K' da ise tedavinin 7nci, 8nci, 9ncu ve 10ncu günlerinde ilk güne göre anlamlı ölçüde düşük SOFA skorları bulundu ( $p<0,05$ ). Takip dönemindeki diğer günlerde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Grupların septik şok tanısından sonra ki 10 gün boyunca takiplerinde SIRS pozitifliği ortalamaları Tablo 13.'de gösterildi.

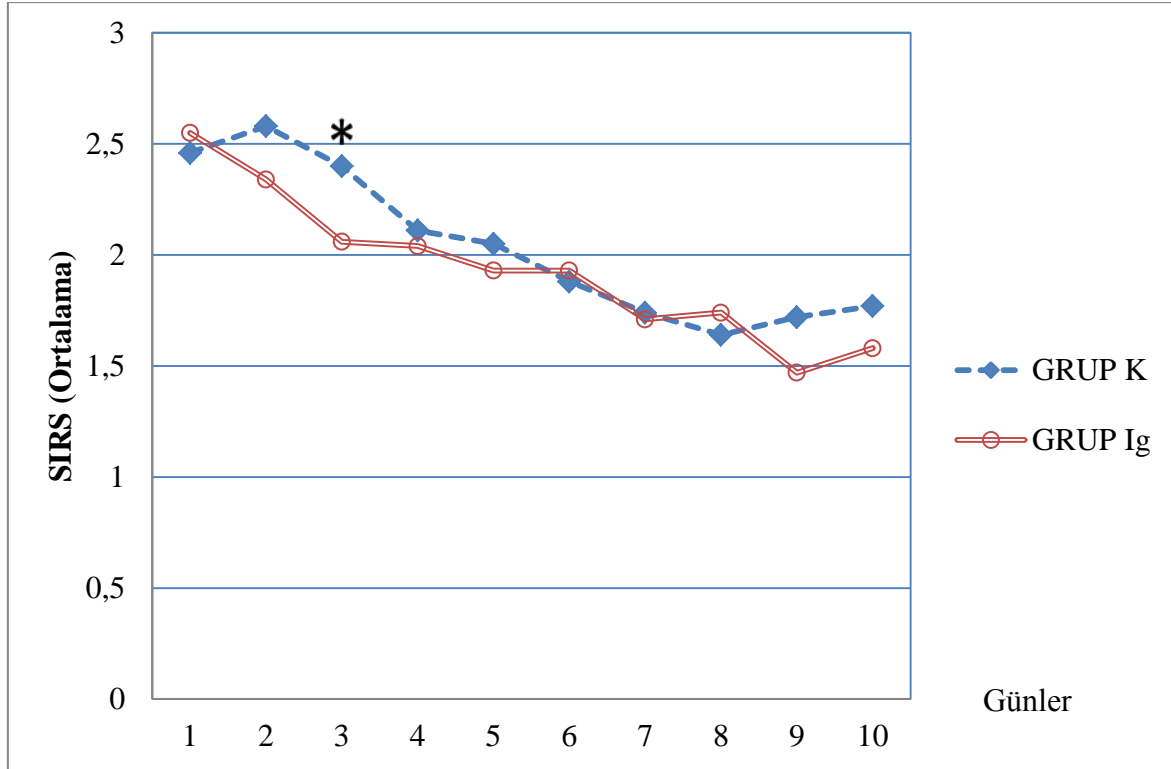
**Tablo 13. Takip dönemlerinde hastaların pozitif SIRS kriteri ortalamaları değişimi**

| GÜNLER            | Grup K      | Grup İg     | p değeri     |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|
| 1. Gün (Ort ± SS) | 2,46 ± 0,79 | 2,55 ± 0,8  | 0,56         |
| 2.Gün (Ort ± SS)  | 2,58 ± 0,81 | 2,34 ± 0,81 | 0,12         |
| 3.Gün (Ort ± SS)  | 2,40 ± 0,86 | 2,06 ± 1,03 | <b>0,03*</b> |
| 4.Gün (Ort ± SS)  | 2,11 ± 0,77 | 2,04 ± 1,01 | 0,60         |
| 5.Gün (Ort ± SS)  | 2,05 ± 0,84 | 1,93 ± 1,12 | 0,38         |
| 6.Gün (Ort ± SS)  | 1,88 ± 0,73 | 1,93 ± 1,03 | 0,91         |
| 7.Gün (Ort ± SS)  | 1,74 ± 0,93 | 1,71 ± 1,06 | 0,77         |
| 8.Gün (Ort ± SS)  | 1,64 ± 0,86 | 1,74 ± 0,95 | 0,79         |
| 9.Gün (Ort ± SS)  | 1,72 ± 0,88 | 1,47 ± 0,86 | 0,24         |
| 10.Gün (Ort ± SS) | 1,77 ± 0,87 | 1,58 ± 0,9  | 0,5          |

**P<0,05:** gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık

Hastaların ağır sepsis/septik şok tanısından sonraki 10 günlük izlemlerinde SIRS pozitifliği açısından, iki grup arasında 3ncü günde anlamlı farklılık tespit edildi. Anılan gün için SIRS pozitifliği ortalamaları Grup K'da 2.40, Grup İg'de 2.06 idi ( $p: 0,036$ ). Diğer günlerde SIRS pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). SIRS pozitifliği ortalamaları değişimi Şekil 4.'de gösterildi.

**Şekil 4 . Takip dönemlerinde hastaların SIRS pozitifliği ortalamaları değişimi**



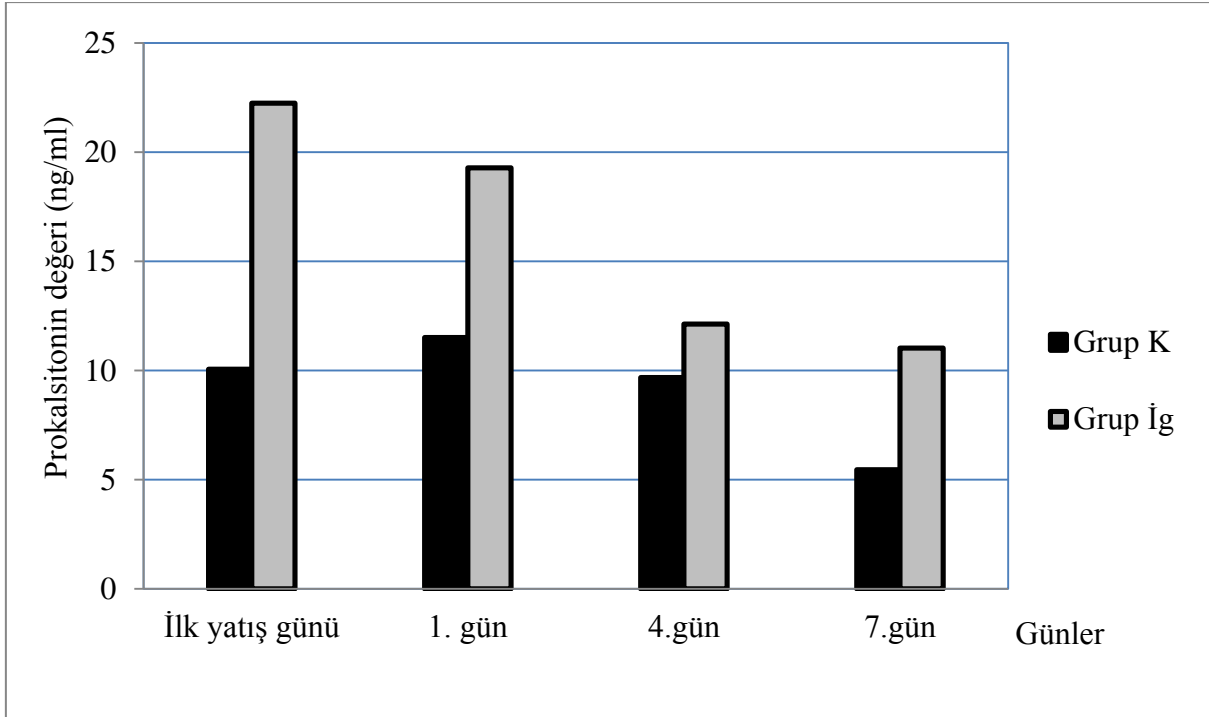
\*: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık,  $p < 0,05$ .

10 günlük takiplerinde disfonksiyon gelişen organ-sistem sayısı açısından karşılaştırılan hastalarda bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

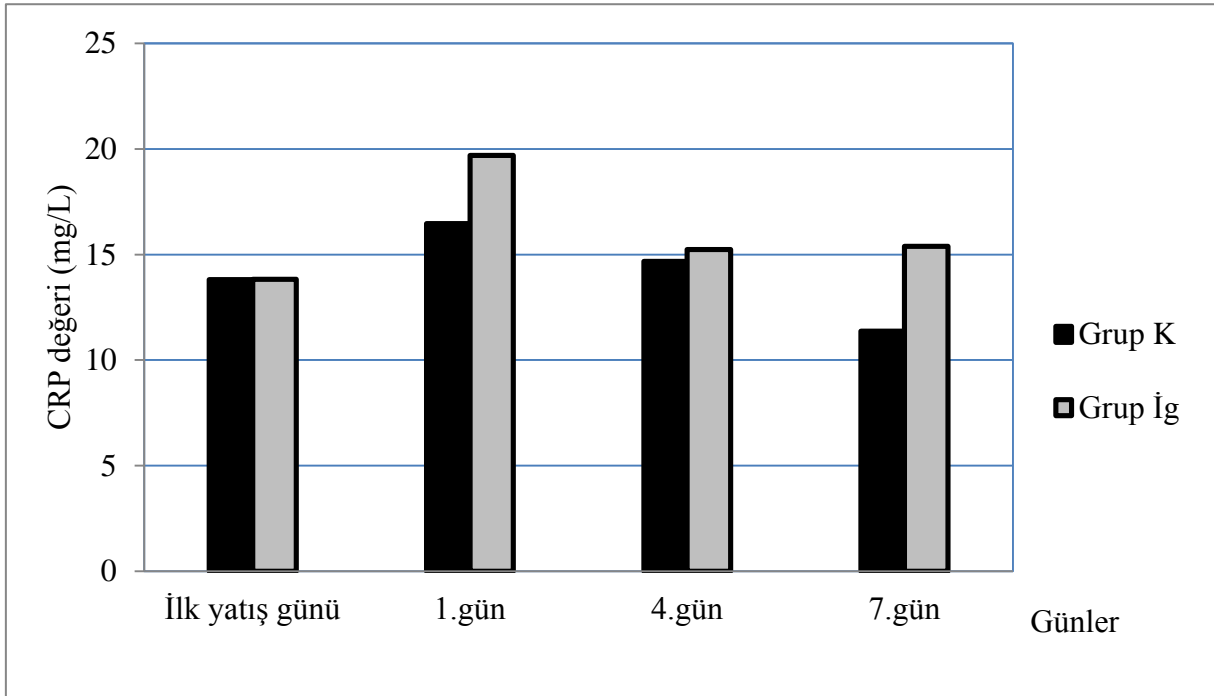
Septik şok tanısı almış olan hastaların 10 günlük takiplerine septik şok şiddeti açısından (hafif/ağır septik şok) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

Grupların yatış günü ve ağır sepsis/ septik şok tanısından sonraki 1nci,4ncü ve 7nci günlerde ölçülen prokalsitonin ve CRP değerleri ortalamaları arasında yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Bu zaman dilimlerindeki prokalsitonin ve CRP ortalamalarını değişimleri **Şekil 5.**'de ve **Şekil 6.**'da gösterildi.

**Şekil 5. Takip dönemlerinde hastaların ortalama Prokalsitonin değerleri değişimi**

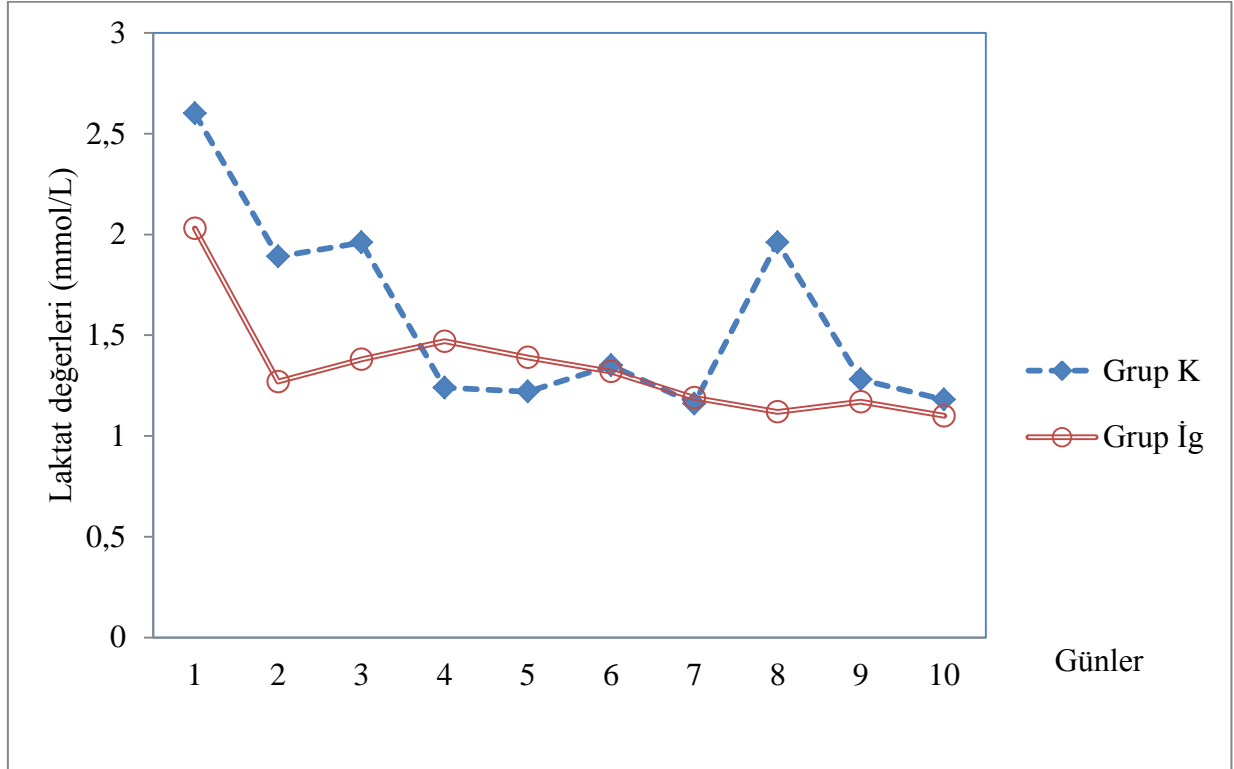


**Şekil 6. Takip dönemlerinde hastaların ortalama CRP değerleri değişimi**



Grupların ağır sepsis/septik şok tanısından sonraki 10 günlük izlemlerinde laktat seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kan gazı laktat seviyeleri ortalamaları değişimi Şekil 7.'de gösterildi.

**Şekil 7. Takip dönemlerinde hastaların ortalama Laktat seviyeleri değişimi**



Grupların 10 günlük takiplerinde santral venöz basınçları (SVB) değerleri, ortalama arter basınçları (OAB), ortalama kalp hızları (KH) değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Günlük ortalama vazopressör ihtiyacı açısından değerlendirilen hastalara septik şok boyunca kullanılan ortalama vazopressör dozları (dopamin, norepinefrin, adrenalin) karşılaştırıldı. Gruplar arasında vazopressör tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Birden fazla vazopressör ihtiyacı olan hastalar karşılaştırıldığında, 2'li vazopressör ihtiyacı açısından 10 günlük takip döneminde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

“Üçlü vazopressör kullanımı” açısından karşılaştırma yapıldığında, ağır sepsis/septik şok tanısının 2nci. gününde Grup K'da 3 lü vazopressör tedavisine ihtiyaç duyan hasta sayısı 8 (%16,7) iken Grup İg'de 1 (% 2,1) kişi 3 lü vazopressör tedavisine



ihtiyaç duymuştu Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulundu ( $p=0,031$ ). Diğer takip günlerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

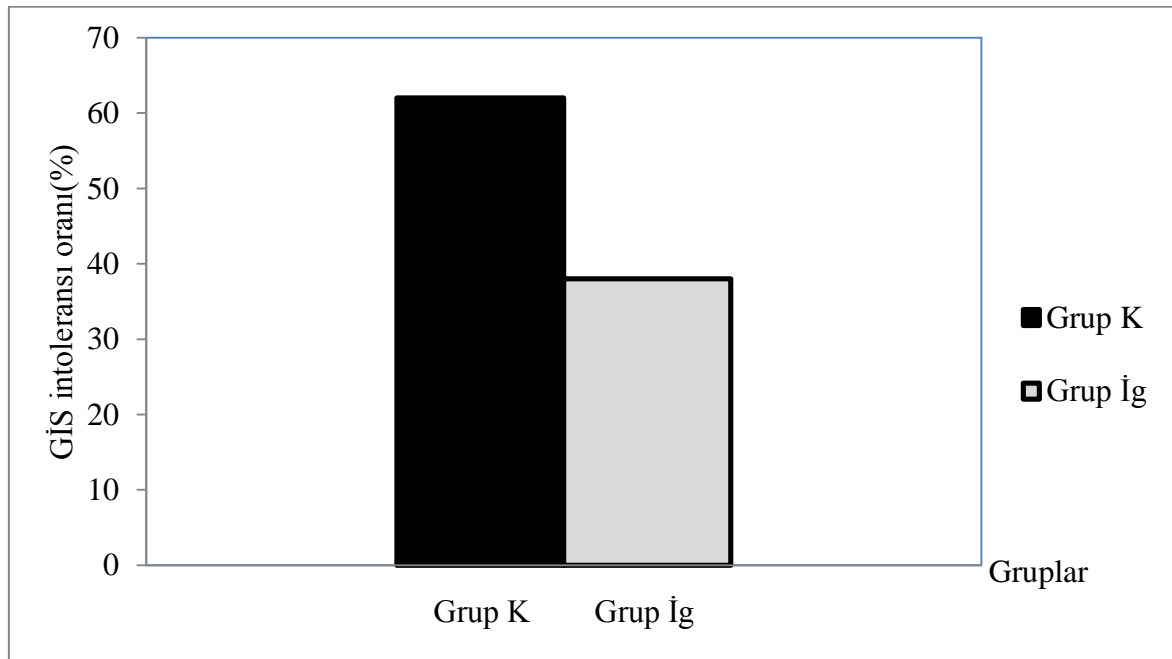
Grupların ağır sepsis/septik şok tanısından sonraki 10 günlük takiplerinde kaydedilen  $PO_2/FiO_2$  oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Sepsise bağlı gelişebilen organ disfonksiyonları açısından hastalar değerlendirildiğinde ABY, SSS (koma), Hepatik yetmezlik, ARDS, Hematolojik yetmezlik açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

GİS intoleransı açısından değerlendirilen gruplarda Grup K'da 31 hastada GİS intoleransı vardı (%62). Grup İg'de ise 19 hastada vardı (%38 ). Gruplar arasında GİS intoleransı açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,031$ ).

Grupların GİS intoleransı gelişme oranları Şekil 8.'de gösterilmiştir.

**Şekil 8. Grupların GİS intoleransı açısından karşılaştırması**



#### **Hastaların; hastalıkla ilgili sonuç ölçütlerinin karşılaştırılması;**

Hastalardan ilk resüsitasyon tedavisi alanların gruplar arasında karşılaştırmasında yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi, septik şok gelişimi ve septik şok süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Hastalardan ilk resüsitasyon tedavisi almayanların gruplar arasında karşılaştırılmasında yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi, septik şok gelişimi ve septik şok süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Medikal nedenli hastalıklar nedeniyle yoğun bakıma yatan hastaların gruplar arasında karşılaştırılmasında yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Cerrahi patolojiler nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların gruplar arasında karşılaştırılmasında yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Yatış anında ek sistemik hastalığı olan olguların gruplara göre yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi, septik şok gelişimi, septik şok süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Yatış anında ek sistemik hastalığı olmayan olguların gruplar arasında yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi, septik şok gelişimi, septik şok süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

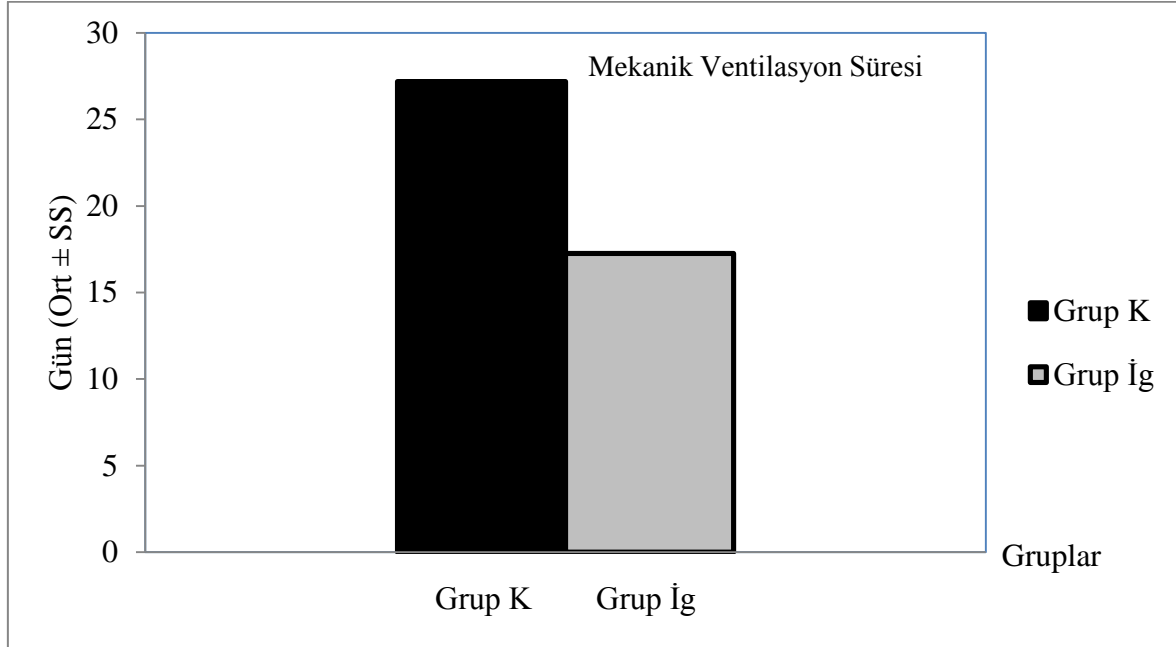
Yatış anındaki santral venöz basınç kategorisinin 8mmHg'nin altında, 8mmHg ve 12mmHg arasında veya 12mmHg nin üstünde olması durumunun karşılaştırılmasında; gruplar arasında yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi ve 28nci gün mortalitesi ile ilişkisinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Steroid tedavisi almayan hastaların gruplar arası karşılaştırılmasında yoğun bakım süresi, septik şok varlığı, 28nci gün mortalitesi, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Steroid tedavisi almayan hastaların mekanik ventilasyon süreleri Grup K'da ortalama  $27,19 \pm 10,61$  gün iken, Grup İg'de  $17,26 \pm 14,25$  gün idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,012$ ). Steroid tedavisi almayan

hastaların mekanik ventilasyon süresi ortalamaları karşılaştırılması Şekil 9.'da gösterilmiştir.

**Şekil 9. Steroid almayan hastaların gruplara göre mekanik ventilasyon süresi ortalamaları karşılaştırması**



Steroid tedavisi alan hastaların karşılaştırılmasında iki grup arasında yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Alınmış olan steroid tedavisinin hidrokortizon veya deksametazon oluşu açısından değerlendirilen gruplar arasında yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

İmmunglobulin tedavisi almış olan hastalardan, immunglobulin tedavisini standart (3 gün) veya uzun (5 gün) süre alan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, septik şok varlığı, septik şok süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Septik şok süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım yatışı, intravenöz antibiyotik başlama zamanı ve steroid başlama zamanı açısından Pearson korelasyonu ile değerlendirilen hastalarda; yoğun bakım yatışı ile mekanik ventilasyon süresi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi ( $R:0,952$ ,  $CI:%95$ ,  $p<0,001$ ). Gruplar ayrı ayrı

incelendiğinde de her iki grupta mekanik ventilasyon süresi ile yoğun bakım süresi arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi. İmmunglobulin grubunda poliklonal immunglobulin başlama zamanı ile mekanik ventilasyon süresi arasında ( R:0,317, CI: %95, p:0,036) ve yoğun bakımda kalış süresi arasında (R:0,377, CI: %95, p:0,015) pozitif yönde korelasyon tespit edildi. İmmunglobulin tedavisinin başlama saati ile immunglobulin tedavi süresi arasında (R:-0,39, CI:%95), p:0,006) negatif korelasyon tespit edildi.

Kontrol grubu korelasyon analizi sonuçlarına göre intravenöz antibiyotik başlama saati ile mekanik ventilasyon süresi (R:0,30, CI : %95, p: 0,038) ve yoğun bakımda kalış süresi (R: 0,34, CI :%95, p:0,017) arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

## 5.TARTIŞMA

Sepsis dünya genelinde her yıl milyonlarca hastanın maruz kaldığı, bunların en az %25'inin kaybedildiği ve görülme sıklığının her geçen gün arttığı bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (34) Bu büyük problemin ortadan kaldırılabilmesi için 1920'li yılların başından beri çeşitli tedavi metodları denenmiş ve bunlardan bazıları faydalı olurken bazılarının faydasız ve hatta zararlı oldukları gösterilmiştir. Bu ajanlardan; Antiendotoksin antikorlar, Granülosit koloni-stimüle edici faktör, Anti-inflamatuar ajanlar plaseboya karşı sağkalım üstünlüğü gösterememiş ya da mortaliteyi arttırmıştır (4). Yine Etil pirüvat, Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibitörleri, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri sepsis tedavisinde denenmiştir (5).

Sepsis tedavisinin en önemli aşamasını doğru antibiyotiğin mümkün olduğunca erken ve intravenöz olarak verilmesi oluşturmaktadır. Sepsis birçok organ sistemini ilgilendiren bir klinik durum olduğundan antibiyoterapinin yanında, hastadan hastaya ve klinik durumuna göre değişmekle birlikte destek tedavileri eklenebilmektedir. Sepsiste destek tedavisinin esasını profilaktik uygulamalar ve karşılaşılan organa özgü hasara bağlı destek tedavileri oluşturmaktadır.

Destek tedavilerinin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla birçok deneysel ve klinik çalışma yapıyor olmasına rağmen, sepsis tanımlamasında ve hastalığın klinik bulgularının tanınmasındaki sorunlar nedeniyle dünya genelinde ortak tedavi protokollerini hazırlamak güçtür.

Ağır sepsis ve septik şok tedavisinde kullanılagelen destek tedavilerinden birisini de İmmunglobulinler oluşturmaktadır. Ülkemizde 2012 yılında yapılan ve sepsisin indüklediği MODS tanısı ile takip edilen 1548 hastanın verilerinin tarandığı bir çalışmada, dahil edilme kriterlerini taşıyan 118 hasta karşılaştırılmış ve İg-GAM verilen hastalar kontrol grubuna kıyaslanmıştır. APACHE II skorlarının MODS tanısı aldıktan sonra ve tedavinin 4ncü gününde değişimleri incelenmiş ve tedavi ile APACHE II skoru düşüşünün anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (52). 2002 yılında Tuğrul ve ark. tarafından yapılan ve ağır sepsis hastalarının incelendiği prospektif bir çalışmada, 8 günlük takip sonunda

standart tedavi alan ve standart tedaviye eklenen İg-GAM ile tedavi edilen hastalar incelenmiştir. Ağır sepsis tanısının ilk günü ile 8nci günü arasındaki APACHE II skorundaki düşüş her iki grupta anlamlı bulunmuştur (53). Schedel ve ark. IgG, IgA ve IgM kombinasyonu uygulanan septik şoktaki hastalarda APACHE II skorunda 5nci günden sonra azalma olduğunu ve 6 haftalık mortalite oranlarının düştüğünü ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (54). Bizim çalışmamızda da hastaların APACHE II skorlarının günlük tedavi takiplerindeki düşüşleri açısından grup içinde değerlendirildiğinde İmmunglobulin alan grupta ilk gün skoruna göre 5inci, 8inci, 9uncu ve 10ncu günlerde anlamlı oranda düşüş gözlemlendi. Kontrol grubunda da benzer şekilde 7nci, 8inci, 9uncu ve 10ncu günlerde ilk güne göre anlamlı APACHE II skoru düşüşü gözlemlendi.

Tugrul S. ve Yavuz L. tarafından yapılan her iki çalışmada da APACHE II skorları değişimleri gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır (52,53). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla paralel olarak APACHE II skorları arasında 10 günlük takip boyunca gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tuğrul ve ark. yapmış olduğu çalışmada ağır sepsis tedavisi süresince SOFA skorlarının tedavi süresince değişimleri de incelenmiş ve SOFA skorlarında ki düşüşün grup içi ve gruplar arasında anlamlı olmadığı belirtilmektedir (53). 2005 yılında kardiyak cerrahi sonrası sepsis gelişen 66 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada İg-GAM kullanan grupla kontrol grubu arasında SOFA skorlarının değişiminin karşılaştırılması yapılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (55). Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde de takip dönemlerinde SOFA skorları değişimlerinde gruplar arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

SOFA skorlarının tedavi ile değişimi açısından değerlendirildiğinde ise immunglobulin grubunda 6ncı, 7nci, 8inci, 9uncu ve 10uncu. günlerde, kontrol grubunda ise 7nci, 8inci, 9uncu ve 10uncu günlerde ilk güne göre anlamlı düşük SOFA skorları tespit edildi.

Pozitif SIRS kriteri sayısı inflamatuvar cevabı göstermesi açısından sepsisin tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Dört parametreden oluşan SIRS kriterlerinden en az ikisinin pozitifliğinin, olası veya dökümente edilebilen enfeksiyon odağı varlığına eklenmesi ile sepsis tanısı konulmaktadır (11). Sepsisin erken tanısı amacıyla PCR'ın kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada PCR tabanlı hızlı sepsis tanısı yapılması ile

SIRS kriterlerinin pozitifliği arasında yüksek birliktelik tespit edilmiştir (56). Klinik tanının konulmasında önemli olan SIRS kriterleri, sepsisten çıkma halinin de göstergesi olarak takip edilebilmektedir. Çalışmamızda hastalar ağır sepsis/septik şok tanısından sonraki 10 günlük takiplerinde SIRS kriteri pozitifliği sayısı açısından değerlendirildi. Ağır sepsis/septik şok tanısından itibaren 10 günlük takip döneminde 8inci gün hariç pozitif SIRS kriteri sayısı ortalaması immunglobulin grubunda daha düşük bulundu. İki grup arasında 3üncü günde bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Sepsis tanısı ile takip edilen bir hastada organ fonksiyon bozukluğu gelişimi ağır sepsis varlığının göstergesidir (34). Sepsis nedeni yetmezliğe giren organ sistemi sayısı ile mortalite arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (57). Angus ve ark. çalışmasında ağır sepsis olgularında üç organ yetmezliğinde mortalite % 64,5, üçten fazla organ yetmezliğinde ise mortalite % 76,2 olduğu bildirilmektedir (1).

Çalışmamızda ağır sepsis ve septik şok tanısından sonra ve tedavi süresince değerlendirilen hastaların disfonksiyon gelişen organ- sistem sayıları ortalamaları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sepsis mortalitesi üzerine Doganay ve arkadaşlarının Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsisli olgularda yaptıkları çalışmalarında standart sepsis tedavisi alan olgularda mortalite oranını % 74,1 olarak bildirmektedirler (58). Bizde çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların mortalite yüzdesinin 95 hastadan 56'sında yani %58 olduğunu gördük.

İntravenöz immünglobulin tedavisinin yoğun bakım mortalitesi ile ilgisini araştıran çalışmalar önceleri İg G kullanılarak daha sonraları İg-GAM kombinasyonu kullanılarak yapılmaya başlanmıştır. İmmünglobulinlerle yapılan çalışmalardan birinde Rodriguez ve arkadaşlarının 2005 yılında, ağır sepsisli olgularda intravenöz IgG ve antibiyotik tedavisi birlikte kullanılmış ve mortalite oranı % 27,5 olarak belirtilmiştir. Kontrol grubunda bu oran %48 olarak gerçekleşmiştir (59).

2002 yılında yapılan bir metaanalizde 10 adet poliklonal IVIG ve 8 adet Ig M ile zenginleştirilmiş İg G kullanılarak yapılmış 1430 hastayı içeren çalışmanın verileri incelenmiştir. Plasebo grubunda mortalite %81 olarak bulunmuşken İmmünglobulin grubunda bu oran %66 olarak gerçekleşmiştir (60). Bizim çalışmamızda İg-GAM grubunda bu değer %53 olarak gerçekleşti kontrol grubunda bu oran %64,5 idi. Bizim

çalışmamızdaki nisbeten daha düşük mortalite oranlarının yeni tedavi yaklaşımlarının ve yoğun bakım tedavilerinin aradan geçen süre içindeki gelişimine bağladık.

Tugrul S. ve arkadaşları ağır sepsisli 21 olguda İg-GAM ile yaptıkları çalışmada mortalite oranını % 23,8 olarak belirtmektedirler (61).

2013'de yayınlanan ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda İVİG tedavisinin mortalite üzerine etkileri anlatılırken, İVİG tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmaların az sayıda hasta ile yapılmış olmasından dolayı daha çok hasta sayısının olduğu ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (34).

Yoğun bakımda kalış süresi ve İmmünglobulin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalardan Güralp ve arkadaşları ağır sepsis olgularında poliklonal immünglobulin tedavisi alanların YBÜ'nde kalma süresini  $32,6 \pm 23,8$  gün, kontrol grubunun  $26,1 \pm 21,9$  gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız olduğunu bildirmektedirler (62).

Rodriguez ve arkadaşları cerrahi tedavi geçirmiş ağır sepsisli olgularda yaptıkları çalışmada yüksek doz immünoglobulin ve antibiyotik tedavisi alan olgularda YBÜ'nde kalma süresini  $14,2 \pm 14,1$  gün, kontrol grubunda  $10,8 \pm 10$  gün olduğunu ve aradaki farkın anlamsız bulunduğunu bildirmişlerdir (59). Bizim çalışmamızda da İmmünglobulin kullanılan hastalarda yoğun bakımda kalış süresi  $34,52 \pm 28,178$  gün iken kontrol grubunda  $46,26 \pm 51,388$  olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Ağır sepsis ve septik şokta mekanik ventilasyonda kalma süresi çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Bunlardan Annane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şoklu hastalarda mekanik ventilasyonun mortaliteyi 4 kat artırdığı bildirilmektedir (63). Tuğrul ve ark. yaptığı çalışmada İg-GAM alan ve almayan ağır sepsisli olguların mekanik ventilasyon süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (53). Çalışmamızda her iki grubun mekanik ventilasyon sürelerinin birbiriyle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Mekanik ventilasyon süresinin yoğun bakım yatış süresi ile korelasyonu varlığına bakıldığında her iki parametre arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edildi.

Mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda hipoksi skorları ( $PO_2/FiO_2$ ) izlemi tedavi takibinde önemli bir yer tutmaktadır. Hipoksi skorları; oksijen tedavisine dirençli hipoksemi olarak tarif edilen ALI/ARDS nin tanınmasında ve tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Örneğin 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda  $PO_2/FiO_2$



oranının 150'nin altında olması halinde nöromusküler bloke edici ajanların kullanılması, 100 ün altında olması halinde hastanın prone pozisyona alınması gibi önerilerde bulunmaktadır (34). Çalışmamızda hastaların yoğun bakım ünitesine ilk kabulü, ağır sepsis/septik şok tedavisinin 10 günlük seyri içinde  $PO_2/FiO_2$  oranlarını inceledik. Her iki grupta kaydedilen hipoksi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlemedik.

Sepsis ve septik şok tedavisinin etkinliğinin belirtildiği çalışmalarda genellikle 28nci gün mortalitesi de ön plana çıkmaktadır. Hentrich ve arkadaşlarının yaptığı, nötropenik 211 hastanın sepsis tanısı sonrası verilerinin incelenmesinde İmmunglobulin M ile zenginleştirilmiş İg-GAM tedavisi alan ve almayan hastaların 28nci gün mortalite hızı sırasıyla %26,2 ve %28,2 olarak belirlenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamadığı belirtilmiştir (64). Bizim çalışmamızda İg-GAM alan ve almayanlarda 28nci gün mortalite hızı sırasıyla %27,6 ya karşı %47,8 olarak tespit edilmiş olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Prokalsitonin ölçümünün sepsis tanısında, şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin takibinde önemli bir belirteç olduğu bilinmektedir (65). Tuğrul ve ark. yapmış olduğu çalışmada 8 gün takip edilen prokalsitonin düzeylerinin ilk günlük prokalsitonin düzeyi ile karşılaştırılmasında immunglobulin grubunda 2nci, 3üncü, 4üncü, 5inci, 7nci ve 8inci. günlerde anlamlı düşük seviyeler tespit edildiği bildirilmiştir. Kontrol grubundaki prokalsitonin seviyelerinin düşüşü ise ilk güne göre anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmada ise anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (53). Çalışmamızda yatış anında, ağır sepsis/septik şok tanısının 1inci, 4üncü ve 7nci günlerinde bakılan prokalsitonin seviyelerindeki düşüşün gruplar arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edilmedi.

CRP düzeyi de inflamasyonu göstermesi açısından sepsis tanısı ve tedavinin takibinde kullanılan biyobelirteçlerdendir. CRP düzeyilerindeki düşüşün sepsis tedavisiyle düşüşünün prokalsitonin kadar değerli olmasa da önemli olduğu bildirilmektedir (65). Biz çalışmamızda CRP seviyelerindeki tedavi ilişkili değişimleri karşılaştırdık. Bu açıdan gruplar arasında CRP değerleri arasında anlamlı farklılık tespit etmedik.

Kan laktat düzeyi ölçümü sepsis tedavisinin takibinde ve mortalitenin tahmininde kullanılabilir. Laktat seviyelerindeki artış organ perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (37). Trzeciak ve arkadaşlarının 2007 yılında 1613

hastanın laktat düzeylerine baktıkları bir çalışmada laktat düzeyindeki artışın hastane mortalitesini artışla korele olduğunu bulmuşlardır (66). Çalışmamızda laktat seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Santral venöz basınç monitörizasyonu yoğun bakım hastalarının ve özellikle sepsis hastalarının takibinde sıkça kullanılmaktadır. Ağır sepsis ve septik şok varlığında, özellikle sepsise bağlı böbrek fonksiyonlarının bozulduğu vakalarda, hemodinaminin stabilizasyonu sorun oluşturmaktadır. Sıvı tedavisinin etkinliğini izlemek için SVB monitörizasyonu gereklidir. Buda ve ark. yapmış olduğu çalışmada tedavi dönemlerinde İg-GAM alan ve almayan gruplarda SVB ölçümleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (55). Bizim çalışmamızda da SVB değerleri değişimleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Septik şok tedavisinde yeterli sıvı verilmesine rağmen ortalama arteriel basınç yeterli seviyelere (>65 mmHg) çıkarılamamışsa vazopressör tedavisi önerilmektedir (34). Vazopressör tedavisi gerektiren septik şok varlığı açısından değerlendirdiğimiz hastaların tedavileri süresince; günlük ortalama vazopressör ihtiyacı ve 2 li vazopressör ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken 3lü vazopressör ihtiyacı açısından tedavinin 3üncü gününde immunglobulin grubunda anlamlı düşüklük tespit edildi.

Sepsis tedavi yönetiminde steroid verilmesi, tedavi kılavuzunda; sıvı tedavisinin ve vazopressör tedavisinin hemodinamik stabiliteyi sağlamada yeterli olmadığı olgularda endike olduğu belirtilmektedir. Septik şok olmayan durumlarda kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaması, şok varlığında kullanılacak kortikosteroidin hidrokortizon olması gerektiği bildirilmektedir (34). Kliniğimizde de kortikosteroid tercihi öncelikle hidrokortizon olmakla beraber ülkemizde hidrokortizon temininde yaşanan güçlükler zaman zaman erişimi olanaksız kıldığından eşdeğer dozda deksametazon da kullanılabilir. Steroid kullanımı ve kullanılan steroid ihtiyacı açısından değerlendirdiğimiz hastalarda gruplar arasında her iki parametre açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Oral C. ve ark. septik şokta düşük doz steroid tedavisinin etkilerini araştırdıkları retrospektif çalışmada steroid tedavisi alan septik şoklu hastalarda mekanik ventilasyon süresini anlamlı olmamakla beraber daha düşük bulmuşlardır (67). Bizim çalışmamızda her iki grupta steroid tedavisi alan hastaların karşılaştırmasında ise mekanik ventilasyon süresi

açısından fark tespit edilmezken, her iki grupta da steroid tedavisi almayan hastalar karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon süresi immunglobulin grubunda daha düşük bulundu.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis etkilediği popülasyonun büyüklüğü ve mortalite oranlarındaki yükseklik nedeniyle, özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sağlık sorunudur. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite hala yüksektir. Sepsis tedavisi; doğru ilacın doğru zamanda verilmesini gerektiren, çok yönlü ve hızlı düşünmenin hayat kurtarıcı olabildiği bir süreçtir. Son yayınlanan 2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzundan da anlaşılacağı üzere tedaviyi 45 dakikadan daha fazla geciktirecek tanısal girişimler dahi önerilmemektedir.

İmmunglobülinlerin sepsis tedavisindeki yerinin konu edildiği birçok çalışma gibi bizim çalışmamızda sepsis tedavisine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

Biz çalışmamızda İg-GAM kullanımının takip döneminde;

- APACHE II skorları açısından 2nci, 3üncü, 4üncü ve 6ncı günlerde daha düşük skorlarla birlikte olduğunu,
- Pozitif SIRS kriteri sayısı açısından devamlı düşük sonuçlarla birlikte olmakla beraber bu düşüklüğün 3üncü günde anlamlı oranda olduğunu,
- Hastaların vazopressör ihtiyaçları açısından bakıldığında 3'lü vazopressör tedavisi gerekliliğinin daha az olduğunu,
- Organ disfonksiyonları açısından bakıldığında GİS intoleransının anlamlı oranda daha az olduğunu,
- Septik şokla beraber steroid tedavisi almayan hastalarda immunglobulin kullananların mekanik ventilasyon süresinin anlamlı oranda daha az olduğunu,
- İmmonglobulin başlama zamanı ile mekanik ventilasyon süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu bulduk.

- İg-GAM kullanımının yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım mortalitesi, 28nci gün mortalitesi açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemedik.
- Her iki grupta da tedavi ile APACHE II ve SOFA skorlarında ilk güne göre anlamlı düşüşler tespit ettik
- Her iki grupta da yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik.

2012 ağır sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda da belirtildiği üzere erişkin ağır sepsis/septik şok hastalarında İg-GAM kullanımının mortalite ve diğer parametreler üzerine anlamlı iyileşmeler sağladığına dair yeterli kanıt yoktur. Daha ileri, kontrollü, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7- ÖZET

### **Ağır Sepsis ve Septik şok Olgularında Konvansiyonel Tedavi İle Bu Tedaviye Eklenen İmmunglobulin G, M, A kombinasyonunun Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi**

Sepsis; tedavi yönetimindeki gelişmelere rağmen önemini koruyan enfeksiyon ve enfeksiyona verilen yanıt durumudur. Tedavi yöntemlerinde kaydedilen gelişmelere rağmen, özellikle organ yetmezliğinin eklendiği septik şok tablosunda en ileri merkezlerde dahi mortalite çok yüksektir.

Sepsis tedavisinde; sepsis farkındalığının oluşması, mümkün olduğunca etkili ve geniş spektrumlu ilaçların sistemik olarak verilmesi ve yetmezlik gelişen organ sistemleri ile ilgili destek tedavileri ön plana çıkmaktadır.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı ile, retrospektif olarak anestezi yoğun bakım ünitesinde 2006-2012 yılları arasında yatan hastaların verileri tarandı. Toplam 1318 hastanın verileri tarandı. Dahil edilme kriterlerini taşıyan 95 hastanın verileri incelendi. Bunlardan 47'si immunglobulin grubu, 48'i kontrol grubu olarak alındı. İmmunglobulin grubu konvansiyonel sepsis tedavisinin yanında İg-GAM kombinasyonu almıştı. Hastaların yatış anında ve ağır sepsis/septik şok tanısından sonraki 10 gün boyunca verileri incelendi.

Takip dönemlerinde hastaların immunglobulin grubunda, APACHE II skorları açısından 2nci, 3üncü, 4üncü ve 6ncı günlerde anlamlı düşük skorlar esbit edildi ( $p<0,05$ ), Organ disfonksiyonları açısından bakıldığında GİS intoleransının daha düşük olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).İmmunglobulin grubunun 3'lü vazopressör tedavisine daha az ihtiyaç duyduğu gözlemlendi( $p<0,05$ ). İmmunglobulin başlama zamanı ile mekanik ventilasyon süresi arasında (R:0,317, CI:%95, P=0,04) ve yoğun bakımda kalış süresi arasında (R:0,37, CI:%95, p:0,015) pozitif yönde korelasyon bulundu. Diğer takip dönemlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak standart tedaviye eklenen İg-GAM bazı parametrelerde anlamlı olumlu sonuçlar sağlasa da mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış ve mortalite açısından farklılık oluşturmadığı görüldü. Uluslararası tedavi kılavuzları önerileri doğrultusunda; İg-GAM kombinasyonunun septik şok tedavisinde rutin kullanımı konusunda daha geniş çaplı, prospektif randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8-SUMMARY

### **Effect of Conventional Treatment and Immunoglobulin G, M and A combined with former one on Mortality and Morbidity of Cases with Severe Sepsis and Septic Shock**

Sepsis implies infection, which persists despite all therapeutic managements, and the response to the infection. Despite that arising improvements was noted in approaches of medical treatment, mortality is still high in the septic shock particularly with organ failure even in advanced medical centres.

Main approaches to treat sepsis include an awareness of sepsis possibility, a systemic use of effective and broad-spectrum antibiotics and providing a supportive care on organ failure secondarily developed to sepsis.

After approval was obtained from Clinical Studies Ethical Committee, School of Medicine of Karadeniz Technical University, data was retrospectively screened for patients who were hospitalized at anesthesiology intensive care unit between 2006 and 2012. Data of 1318 patients was screened. Data was analyzed for 95 patients, who met inclusion criteria. Among them, 47 were in immunoglobulin group and 48 were in the control group. Immunoglobulin group was given Ig G, A and M in addition to conventional sepsis therapy. Baseline data was analyzed in addition to data recorded 10 days after diagnosis of severe sepsis/septic shock was made.

During follow-up period, significantly lower APACHE II scores were found at Day 2, 3, 4 and 6 in patients of Immunoglobulin group ( $p < 0,05$ ).

Considering organ dysfunctions, GIS intolerance was lower ( $p < 0,05$ ). It was observed that Immunoglobulin group had less need to triplet vazopressor therapy ( $p < 0,05$ ). Positive correlation was noted between time of starting immunoglobulin and mechanical ventilation period and stay at intensive care unit ( $R: 0,317$ ,  $CI: \%95$ ,  $P = 0,04$ ,  $R: 0,37$ ,  $CI: \%95$ ,  $p: 0,015$ , respectively). No significant difference was found between two groups in other follow-up period.

In conclusion, although Ig G, A and M, added to standard of care, offered some positive outcomes in some parameters, no difference was observed in mechanical ventilation period, stay at ICU and mortality rate. According to international treatment guidelines, larger, prospective, randomized and controlled studies are required to evaluate routine use of Ig G, A and M in treatment of septic shock.

## 9-KAYNAKLAR

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. 2001;Crit Care Med 29:1303-1310.
2. Dombrovsky VY, Martin AA, Sunderram J et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. 2007;Crit Care Med 35: 1414-1415.
3. Kayhan Z: Klinik Anestezi 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, 2004;899-903.
4. Witt MD, Chu LA: Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, editörler. Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 391-395.
5. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al: Effects of highdose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. Shock. 2005 Apr; 23(4):298-304.
6. Wesoly C, Kipping N, Grundmann R: Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis. Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe. 1990; 23(4):213-216.
7. Werdan K: Supplemental immunoglobulins in sepsis. Clin Chem Lab Med. 1999;37: 341-349.



- 8.** Werdan K: Pathophysiology of septic shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on Immunoglobulins. *Ther Apher.* 2001; 5: 115-122.
- 9.** Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.*1992; Jun; 101(6):1644-1655.
- 10.** Vincent JL: In; *Critical Care. The Requisites in Anesthesiology.*ICU Management 2005; 5:32-33.
- 11.** Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003,31:1250–1256.
- 12.** Young LS: Sepsis Syndrome. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th Ed. Churchill Livingstone Penn. 2000;806-819.
- 13.** İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S: İç Hastalıkları. 2. Cilt, 2. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi. 2003;2990-2993.
- 14.** Doganay M: Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doganay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda.* İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi. 1996;473-485.
- 15.** Uzun Ö: Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı.* Ankara : Günes Kitabevi, 1994;175-186.
- 16.** Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17; 348(16):1546-1554.
- 17.** Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995 Sep 27; 274(12):968-974.

- 18.** Sevim E, Çelik İ, Karlıdağ G: Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen nazokomial sepsiste mortalite için risk faktörleri. Fırat Tıp Dergisi 2011 ; 16 (2): 71-77.
- 19.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD (editörler): Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach. ASM Pres. Washington DC. 1994;56-60.
- 20.** Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J. Eds: Infectious Diseases. London: Mosby;1999: Vole: 1(2), 47. 1-14.
- 21.** Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. Chest 1997; 112: 235.
- 22.** Alaca A: Ağır sepsis olgularında konvansiyonel tedaviye eklenen Aktive Protein C ve İmmunglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi 2008.
- 23.** Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE: Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. Crit Care. 2007; 11(6):R125.
- 24.** Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, et all: Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. Circ Res. 2007 Jan 5; 100(1):130-9.
- 25.** Fink MPG: Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U (eds). CV Mosby, St.Louis.1989;p101.
- 26.** Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC: Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. Crit Care Med. 1995 Feb; 23(2):265-271.
- 27.** Luce JM: Pathogenesis and management of septic shock. Chest. 1987 Jun; 91(6):883-888.
- 28.** Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A: Endotoxin-induced organ injury. Crit Care Med. 1993 Feb; 21(2 Suppl):S19-24.

**29.** Uzun Ö: Nozokomiyal sepsis: patogenez ve klinik özellikler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1998; 2:413-426.

**30.** Alp E, Doganay M: Nozokomiyal Kan Dolasımı İnfeksiyonları. Doganay M, Ünal S, editörler. Hastane İnfeksiyonları. Ankara:Bilimsel Tıp. 2004;15-16.

**31.** Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D: Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. Shock. 1998 Dec; 10(6):407-414.

**32.** Baue AE: Multiple, progressive, or sequential systems failure: A syndrome of the 1970's. Arch Surg 1975;110:779-781.

**33.** Pine RW, Wertz MJ, Leonard ES, et all: Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. Arch Surg 1983;118:242-249.

**34.** Dellinger R P, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et all: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. İntensive Care Med. 2013; 163-228.

**35.** Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, et all: Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. Crit Care. 2006;10(4):R111.

**36.** Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA et all: Impact of the surviving sepsis protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi experimental study. Crit Care Med 2010, 38:1036–1043.

**37.** Daniels R, Nutbeam T: ABC of Sepsis. Editörler. Chichester, Wiley- Blackwell, 1st ed. 2010; 29-30.

**38.** Rivers E, Nguyen B, Havstad S et all: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001, 340:1368–1377.

**39.** Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. Crit Care Med. 1999 Jan; 27(1):200-210.

- 40.** No authors listed: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4; 342(18):1301-1308.
- 41.** Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ.: Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. 1996 Feb; 24(2):192-198.
- 42.** Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002 Sep; 30(9):2051-2058.
- 43.** Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA: Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Apr; 14(4):1022-1030.
- 44.** Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P: Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med*. 1995 Jan; 21(1):57-62.
- 45.** Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987 Aug; 92(2):292-295.
- 46.** Lissner R, Struff WG, Autenrieth IB, Woodcock BG, Karch H: Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, an IgM-enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion. *Eur J Surg Suppl*. 1999; (584):17-25.
- 47.** Cone LA, Stone RA, Schlievert PM, Sneider RA, Rubin AM, Jesser K, et al: An early favorable outcome of streptococcal toxic shock syndrome may require a combination of antimicrobial and intravenous gamma globulin therapy together with activated protein C. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38(11-12):960-963.
- 48.** INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B et al: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011, 365:1201-1211.
- 49.** Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004, 39:38-46.

- 50.** Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007, 35:2686–2692.
- 51.** Aneja R, Fink MP: Promising therapeutic agents for sepsis. *Trends Microbiol.* 2007 Jan; 15(1):31-7.
- 52.** Yavuz L, Aynalı G, Aynalı A, Alaca A, Kütük S, Ceylen BG: The Effects of Adjuvant Immunoglobulin M-enriched Immunoglobulin therapy on mortality rate and renal Function in Sepsis-induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Retrospective analysis of intensive care unit patients. *The Journal of International Medical Research* 2012; 40: 1166 – 1174.
- 53.** Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N and Esen F: The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2002, 6:357-362.
- 54.** Schedel I, Dreihäusen U: The Therapy of gram-negative septic diseases with pentaglobin, an immunoglobulin with an elevated IgM content (a prospective, randomized clinical study). *Anesteziol Reanimatol.* 1996 May-Jun;(3):4-9.
- 55.** Buda S, Riefolo A, Biscione R, Goretti E, Cattabriga I, Grillone G, et al: Clinical Experience With Polyclonal IgM-Enriched Immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2005 Vol 19, No 4 August: 440-445.
- 56.** Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, König B, Meyer F: PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patient with new onset of SIRS. *Lungenbecks Arch Surg.* 2012 Mar; 397(3): 447-455.
- 57.** Sungur M: Sepsiste organ destek tedavileri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):112-121.
- 58.** Doğanay HL: Ağır sepsis tedavisinde Aktive Protein C deneyimi, Uzmanlık Tezi 2006
- 59.** Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, Palizas F: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*, 2005 Vol. 23: 298–304.

**60.** Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2002 (1):CD001090.

**61.** Tuğrul S, Özcan PE, Akıncı O, Çağatay A, Çakar N, Esen F: The effect of Pentaglobin in patients with severe sepsis. Ulusal Travma Derg 2001 Ekim; 7 (4) :219-23.

**62.** Güralp İ: Ağır sepsis hastalarında pentaglobin tedavisinin prognoz üzerine etkisi. Uzmanlık tezi 2001.

**63.** Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B.: Current Epidemiology of septic shock , American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine .2003 Vol 168;165-172.

**64.** Hentrich M, Fehnle K, Ostermenn H, Kienast J, Cornely O, Salat C, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. Critical Care Medicine: 2006 May, Vol 34 ,Issue 5 - pp 1319-1325.

**65.** Çapraz H: SIRS, Sepsis, septik şok olgularında tanı, takip ve prognoz kriteri olarak Prokalsitonin , CRP, Mannoza Bağlayan Lektin düzeylerinin önemi. Uzmanlık Tezi 2007.

**66.** Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al: Serum Laktate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med 2007 Jun; 33(6): 970-977.

**67.** Oral C: Septik şoktaki hastalarda düşük doz steroid tedavisi ve bu tedavinin vazopresör ihtiyacına etkisi. Uzmanlık Tezi 2011.